

附录 2:

原料药

第一章 范围

第一条 本附录适用于非无菌原料药生产及无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作。

第二条 原料药生产的起点及工序应当与注册批准的要求一致。

第二章 厂房与设施

第三条 非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照 D 级洁净区的要求设置。

第四条 质量标准中有热原或细菌内毒素等检验项目的，厂房的设计应当特别注意防止微生物污染，根据产品的预定用途、工艺要求采取相应的控制措施。

第五条 质量控制实验室通常应当与生产区分开。当生产操作不影响检验结果的准确性，且检验操作对生产也无不利影响时，中间控制实验室可设在生产区内。

第三章 设备

第六条 设备所需的润滑剂、加热或冷却介质等，应当避免与中间产品或原料药直接接触，以免影响中间产品或原料药的质量。当任何偏离上述要求的情况发生时，应当进行评估和恰当处理，保证对产品的质量和用途无不良影响。

第七条 生产宜使用密闭设备；密闭设备、管道可以安置于室外。使用敞口设备或打开设备操作时，应当有避免污染的措施。

第八条 使用同一设备生产多种中间体或原料药品种的，应当说明设备可以共用的合理性，并有防止交叉污染的措施。

第九条 难以清洁的设备或部件应当专用。

第十条 设备的清洁应当符合以下要求：

（一）同一设备连续生产同一原料药或阶段性生产连续数个批次时，宜间隔适当的时间对设备进行清洁，防止污染物（如降解产物、微生物）的累积。如有影响原料药质量的残留物，更换批次时，必须对设备进行彻底的清洁。

（二）非专用设备更换品种生产前，必须对设备（特别是从粗品精制开始的非专用设备）进行彻底的清洁，防止交叉污染。

（三）对残留物的可接受标准、清洁操作规程和清洁剂的选择，应当有明确规定并说明理由。

第十一条 非无菌原料药精制工艺用水至少应当符合纯化水的质量标准。

第四章 物料

第十二条 进厂物料应当有正确标识，经取样（或检验合格）后，可与现有的库存（如储槽中的溶剂或物料）混合，经放行后混合物料方可使用。应当有防止将物料错放到现有库存中的操作规程。

第十三条 采用非专用槽车运送的大宗物料，应当采取适当措施避免来自槽车所致的交叉污染。

第十四条 大的贮存容器及其所附配件、进料管路和出料管路都应当有适当的标识。

第十五条 应当对每批物料至少做一项鉴别试验。如原料药生产企业有供应商审计系统时，供应商的检验报告可以用来替代其它项目的测试。

第十六条 工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其它特殊物料或转移到本企业另一生产场地的物料可以免检，但必须取得供应商的检验报告，且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准，还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当说明理由并有正式记录。

第十七条 应当对首次采购的最初三批物料全检合格后，方可对后续批次进行部分项目的检验，但应当定期进行全检，并与供应商的检验报告比较。应当定期评估供应商检验报告的可靠性、准确性。

第十八条 可在室外存放的物料，应当存放在适当容器中，有清晰的标识，并在开启和使用前应当进行适当清洁。

第十九条 必要时（如长期存放或贮存在热或潮湿的环境中），应当根据情况重新评估物料的质量，确定其适用性。

第五章 验证

第二十条 应当在工艺验证前确定产品的关键质量属性、影响产品关键质量属性的关键工艺参数、常规生产和工艺控制中的关键工艺参数范围，通过验证证明工艺操作的重现性。

关键质量属性和工艺参数通常在研发阶段或根据历史资料和数据确定。

第二十一条 验证应当包括对原料药质量（尤其是纯度和杂质等）有重要影响的关键操作。

第二十二条 验证的方式：

（一）原料药生产工艺的验证方法一般应为前验证。因原料药不经常生产、批数不多或生产工艺已有变更等原因，难以从原料药的重复性生产获得现成的数据时，可进行同步验证。

（二）如没有发生因原料、设备、系统、设施或生产工艺改变而对原料药质量有影响的重大变更时，可例外进行回顾性验证。该验证方法适用于下列情况：

1. 关键质量属性和关键工艺参数均已确定；
2. 已设定合适的中间控制项目和合格标准；
3. 除操作人员失误或设备故障外，从未出现较大的工艺或产品不合格的问题；
4. 已明确原料药的杂质情况。

（三）回顾性验证的批次应当是验证阶段中有代表性的生产批次，包括不合格批次。应当有足够多的批次数，以证明工艺的稳定。必要时，可用留样检验获得的数据作为回顾性验证的补充。

第二十三条 验证计划：

（一）应当根据生产工艺的复杂性和工艺变更的类别决定工艺验证的运行次数。前验证和同步验证通常采用连续的三个合格批次，但在某些情况下，需要更多的批次才能保证工艺的一致性（如复杂的原料药生产工艺，或周期很长的原料药生产工艺）。

(二) 工艺验证期间, 应当对关键工艺参数进行监控。与质量无关的参数(如与节能或设备使用相关控制的参数), 无需列入工艺验证中。

(三) 工艺验证应当证明每种原料药中的杂质都在规定的限度内, 并与工艺研发阶段确定的杂质限度或者关键的临床和毒理研究批次的杂质数据相当。

第二十四条 清洁验证:

(一) 清洁操作规程通常应当进行验证。清洁验证一般应当针对污染物、所用物料对原料药质量有最大风险的状况及工艺步骤。

(二) 清洁操作规程的验证应当反映设备实际的使用情况。如果多个原料药或中间产品共用同一设备生产, 且采用同一操作规程进行清洁的, 则可选择有代表性的中间产品或原料药作为清洁验证的参照物。应当根据溶解度、难以清洁的程度以及残留物的限度来选择清洁参照物, 而残留物的限度则需根据活性、毒性和稳定性确定。

(三) 清洁验证方案应当详细描述需清洁的对象、清洁操作规程、选用的清洁剂、可接受限度、需监控的参数以及检验方法。该方案还应当说明样品类型(化学或微生物)、取样位置、取样方法和样品标识。专用生产设备且产品质量稳定的, 可采用目检法确定可接受限度。

(四) 取样方法包括擦拭法、淋洗法或其它方法(如直接萃取法), 以对不溶性和可溶性残留物进行检验。

(五) 应当采用经验证的灵敏度高的分析方法检测残留物或污染物。每种分析方法的检测限必须足够灵敏, 能检测残留物或污染物的限度标准。应当确定分析方法可达到的回收率。残留物的限度标准应

当切实可行，并根据最有害的残留物来确定，可根据原料药的药理、毒理或生理活性来确定，也可根据原料药生产中最有害的组分来确定。

（六）对需控制热原或细菌内毒素污染水平的生产工艺，应当在设备清洁验证文件中有详细阐述。

（七）清洁操作规程经验证后应当按验证中设定的检验方法定期进行监测，保证日常生产中操作规程的有效性。

第六章 文件

第二十五条 企业应当根据生产工艺要求、对产品质量的影响程度、物料的特性以及对供应商的质量评估情况，确定合理的物料质量标准。

第二十六条 中间产品或原料药生产中使用的某些材料，如工艺助剂、垫圈或其它材料，可能对质量有重要影响时，也应当制定相应材料的质量标准。

第二十七条 原料药的生产工艺规程应当包括：

（一）所生产的中间产品或原料药名称。

（二）标有名称和代码的原料和中间产品的完整清单。

（三）准确陈述每种原料或中间产品的投料量或投料比，包括计量单位。如果投料量不固定，应当注明每种批量或产率的计算方法。如有正当理由，可制定投料量合理变动的范围。

（四）生产地点、主要设备（型号及材质等）。

（五）生产操作的详细说明，包括：

1. 操作顺序；

2. 所用工艺参数的范围;
3. 取样方法说明, 所用原料、中间产品及成品的质量标准;
4. 完成单个步骤或整个工艺过程的时限 (如适用);
5. 按生产阶段或时限计算的预期收率范围;
6. 必要时, 需遵循的特殊预防措施、注意事项或有关参照内容;
7. 可保证中间产品或原料药适用性的贮存要求, 包括标签、包装材料 and 特殊贮存条件以及期限。

第七章 生产管理

第二十八条 生产操作:

(一) 原料应当在适宜的条件下称量, 以免影响其适用性。称量的装置应当具有与使用目的相适应的精度。

(二) 如将物料分装后用于生产的, 应当使用适当的分装容器。分装容器应当有标识并标明以下内容:

1. 物料的名称或代码;
2. 接收批号或流水号;
3. 分装容器中物料的重量或数量;
4. 必要时, 标明复验或重新评估日期。

(三) 关键的称量或分装操作应当有复核或有类似的控制手段。使用前, 生产人员应当核实所用物料正确无误。

(四) 应当将生产过程中指定步骤的实际收率与预期收率比较。预期收率的范围应当根据以前的实验室、中试或生产的数据来确定。应当对关键工艺步骤收率的偏差进行调查, 确定偏差对相关批次产品

质量的影响或潜在影响。

(五) 应当遵循工艺规程中有关时限控制的规定。发生偏差时，应当作记录并进行评价。反应终点或加工步骤的完成是根据中间控制的取样和检验来确定的，则不适用时限控制。

(六) 需进一步加工的中间产品应当在适宜的条件下存放，确保其适用性。

第二十九条 生产的中间控制和取样:

(一) 应当综合考虑所生产原料药的特性、反应类型、工艺步骤对产品质量影响的大小等因素来确定控制标准、检验类型和范围。前期生产的中间控制严格程度可较低，越接近最终工序（如分离和纯化）中间控制越严格。

(二) 有资质的生产部门人员可进行中间控制，并可在质量管理部门事先批准的范围内对生产操作进行必要的调整。在调整过程中发生的中间控制检验结果超标通常不需要进行调查。

(三) 应当制定操作规程，详细规定中间产品和原料药的取样方法。

(四) 应当按照操作规程进行取样，取样后样品密封完好，防止所取的中间产品和原料药样品被污染。

第三十条 病毒的去除或灭活:

(一) 应当按照经验证的操作规程进行病毒去除和灭活。

(二) 应当采取必要的措施，防止病毒去除和灭活操作后可能的病毒污染。敞口操作区应当与其它操作区分开，并设独立的空调净化系统。

(三) 同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的纯化操作。如果使用同一设备, 应当采取适当的清洁和消毒措施, 防止病毒通过设备或环境由前次纯化操作带入后续纯化操作。

第三十一条 原料药或中间产品的混合:

(一) 本条中的混合指将符合同一质量标准的原料药或中间产品合并, 以得到均一产品的工艺过程。将来自同一批次的各部分产品(如同一结晶批号的中间产品分数次离心)在生产中进行合并, 或将几个批次的中间产品合并在一起作进一步加工, 可作为生产工艺的组成部分, 不视为混合。

(二) 不得将不合格批次与其它合格批次混合。

(三) 拟混合的每批产品均应当按照规定的工艺生产、单独检验, 并符合相应质量标准。

(四) 混合操作可包括:

1. 将数个小批次混合以增加批量;
2. 将同一原料药的多批零头产品混合成为一个批次。

(五) 混合过程应当加以控制并有完整记录, 混合后的批次应当进行检验, 确认其符合质量标准。

(六) 混合的批记录应当能够追溯到参与混合的每个单独批次。

(七) 物理性质至关重要的原料药(如用于口服固体制剂或混悬剂的原料药), 其混合工艺应当进行验证, 验证包括证明混合批次的质量均一性及对关键特性(如粒径分布、松密度和堆密度)的检测。

(八) 混合可能对产品的稳定性产生不利影响的, 应当对最终混合的批次进行稳定性考察。

(九) 混合批次的有效期应当根据参与混合的最早批次产品的生产日期确定。

第三十二条 生产批次的划分原则:

(一) 连续生产的原料药, 在一定时间间隔内生产的在规定限度内的均质产品为一批。

(二) 间歇生产的原料药, 可由一定数量的产品经最后混合所得的在规定限度内的均质产品为一批。

第三十三条 污染的控制:

(一) 同一中间产品或原料药的残留物带入后续数个批次中的, 应当严格控制。带入的残留物不得引入降解物或微生物污染, 也不得对原料药的杂质分布产生不利影响。

(二) 生产操作应当能够防止中间产品或原料药被其它物料污染。

(三) 原料药精制后的操作, 应当特别注意防止污染。

第三十四条 原料药或中间产品的包装:

(一) 容器应当能够保护中间产品和原料药, 使其在运输和规定的贮存条件下不变质、不受污染。容器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而影响中间产品或原料药的质量。

(二) 应当对容器进行清洁, 如中间产品或原料药的性质有要求时, 还应当进行消毒, 确保其适用性。

(三) 应当按照操作规程对可以重复使用的容器进行清洁, 并去除或涂毁容器上原有的标签。

(四) 应当对需外运的中间产品或原料药的容器采取适当的封装措施, 便于发现封装状态的变化。

第八章 不合格中间产品或原料药的处理

第三十五条 不合格的中间产品和原料药可按第三十六条、第三十七条的要求进行返工或重新加工。不合格物料的最终处理情况应当有记录。

第三十六条 返工：

(一) 不符合质量标准的中间产品或原料药可重复既定生产工艺中的步骤，进行重结晶等其它物理、化学处理，如蒸馏、过滤、层析、粉碎方法。

(二) 多数批次都要进行的返工，应当作为一个工艺步骤列入常规的生产工艺中。

(三) 除已列入常规生产工艺的返工外，应当对将未反应的物料返回至某一工艺步骤并重复进行化学反应的返工进行评估，确保中间产品或原料药的质量未受到生成副产物和过度反应物的不利影响。

(四) 经中间控制检测表明某一工艺步骤尚未完成，仍可按正常工艺继续操作，不属于返工。

第三十七条 重新加工：

(一) 应当对重新加工的批次进行评估、检验及必要的稳定性考察，并有完整的文件和记录，证明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。可采用同步验证的方式确定重新加工的操作规程和预期结果。

(二) 应当按照经验证的操作规程进行重新加工，将重新加工的每个批次的杂质分布与正常工艺生产的批次进行比较。常规检验方法不足以说明重新加工批次特性的，还应当采用其他的方法。

第三十八条 物料和溶剂的回收:

(一) 回收反应物、中间产品或原料药(如从母液或滤液中回收),应当有经批准的回收操作规程,且回收的物料或产品符合与预定用途相适应的质量标准。

(二) 溶剂可以回收。回收的溶剂在同品种相同或不同的工艺步骤中重新使用的,应当对回收过程进行控制和监测,确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其它品种的,应当证明不会对产品质量有不利影响。

(三) 未使用过和回收的溶剂混合时,应当有足够的证据表明其对生产工艺的适用性。

(四) 回收的母液和溶剂以及其它回收物料的回收与使用,应当有完整、可追溯的记录,并定期检测杂质。

第九章 质量管理

第三十九条 原料药质量标准应当包括对杂质的控制(如有机杂质、无机杂质、残留溶剂)。原料药有微生物或细菌内毒素控制要求的,还应当制定相应的限度标准。

第四十条 接受控的常规生产工艺生产的每种原料药应当有杂质档案。杂质档案应当描述产品中存在的已知和未知的杂质情况,注明观察到的每一杂质的鉴别或定性分析指标(如保留时间)、杂质含量范围,以及已确认杂质的类别(如有机杂质、无机杂质、溶剂)。杂质分布一般与原料药的生产工艺和所用起始原料有关,从植物或动物组织

制得的原料药、发酵生产的原料药的杂质档案通常不一定有杂质分布图。

第四十一条 应当定期将产品的杂质分析资料与注册申报资料中的杂质档案，或与以往的杂质数据相比较，查明原料、设备运行参数和生产工艺的变更所致原料药质量的变化。

第四十二条 原料药的持续稳定性考察：

(一) 稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

(二) 正常批量生产的最初三批产品应当列入持续稳定性考察计划，以进一步确认有效期。

(三) 有效期短的原料药，在进行持续稳定性考察时应适当增加检验频次。

第十章 采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求

第四十三条 采用传统发酵工艺生产原料药的应当在生产过程中采取防止物污染的措施。

第四十四条 工艺控制应当重点考虑以下内容：

(一) 工作菌种的维护。

(二) 接种和扩增培养的控制。

(三) 发酵过程中关键工艺参数的监控。

(四) 菌体生长、产率的监控。

(五) 收集和纯化工艺过程需保护中间产品和原料药不受污染。

(六) 在适当的生产阶段进行微生物污染水平监控, 必要时进行细菌内毒素监测。

第四十五条 必要时, 应当验证培养基、宿主蛋白、其它与工艺、产品有关的杂质和污染物的去除效果。

第四十六条 菌种的维护和记录的保存:

(一) 只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所。

(二) 菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平, 并防止污染。

(三) 菌种的使用和贮存条件应当有记录。

(四) 应当对菌种定期监控, 以确定其适用性。

(五) 必要时应当进行菌种鉴别。

第四十七条 菌种培养或发酵:

(一) 在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体, 应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料(培养基、缓冲液)使用敞口容器操作的, 应当有控制措施避免污染。

(二) 当微生物污染对原料药质量有影响时, 敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行。

(三) 操作人员应当穿着适宜的工作服, 并在处理培养基时采取特殊的防护措施。

(四) 应当对关键工艺参数(如温度、pH值、搅拌速度、通气量、压力)进行监控, 保证与规定的工艺一致。必要时, 还应当对菌体生长、产率进行监控。

(五) 必要时, 发酵设备应当清洁、消毒或灭菌。

(六) 菌种培养基使用前应当灭菌。

(七) 应当制定监测各工序微生物污染的操作规程，并规定所采取的措施，包括评估微生物污染对产品质量的影响，确定消除污染使设备恢复到正常的生产条件。处理被污染的生产物料时，应当对发酵过程中检出的外源微生物进行鉴别，必要时评估其对产品质量的影响。

(八) 应当保存所有微生物污染和处理的记录。

(九) 更换品种生产时，应当对清洁后的共用设备进行必要的检测，将交叉污染的风险降低到最低程度。

第四十八条 收获、分离和纯化：

(一) 收获步骤中的破碎后除去菌体或菌体碎片、收集菌体组分
的操作区和所用设备的设计，应当能够将污染风险降低到最低程度。

(二) 包括菌体灭活、菌体碎片或培养基组分去除在内的收获及
纯化，应当制定相应的操作规程，采取措施减少产品的降解和污染，
保证所得产品具有持续稳定的质量。

(三) 分离和纯化采用敞口操作的，其环境应当能够保证产品质
量。

(四) 设备用于多个产品的收获、分离、纯化时，应当增加相应
的控制措施，如使用专用的层析介质或进行额外的检验。

第十一章 术语

第四十九条 下列术语含义是：

(一) 传统发酵

指利用自然界存在的微生物或用传统方法（如辐照或化学诱变）
改良的微生物来生产原料药的工艺。用“传统发酵”生产的原料药通

常是小分子产品，如抗生素、氨基酸、维生素和糖类。

(二) 非无菌原料药

法定药品标准中未列有无菌检查项目的原料药。

(三) 关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

(四) 工艺助剂

在原料药或中间产品生产中起辅助作用、本身不参与化学或生物学反应的物料（如助滤剂、活性炭，但不包括溶剂）。

(五) 母液

结晶或分离后剩下的残留液。