
国际制药

一次性使用系统 应用及技术指南

中国食品药品国际交流中心 组织编写

The International Pharmaceuticals
Guidance on Application and Technology of Single Use System

中国医药科技出版社

国际制药

一次性使用系统

应用及技术指南

中国食品药品国际交流中心 组织编写

中国医药科技出版社

内 容 摘 要

一次性使用系统 (Single Use Systems, SUS) 的概念被应用于制药领域已有 30 余年历史, 将一次性使用系统成功地应用药品研发和生产实践需要各方基于科学和风险做好相关的评估和实施工作。在中国一次性使用系统应用的起步相对较晚, 但近几年发展迅速, 已有一批生物制药企业将一次性使用系统引入制药工艺过程中。

本书充分体现了我国药品监管部门对制药工业界出现的新挑战、新需求的密切关注和积极引导。为我国药监系统对一次性使用系统的监管提供了可借鉴的依据, 也为药品生产企业对一次性使用系统的使用提供了可查阅的资料。

图书在版编目 (CIP) 数据

国际制药一次性使用系统应用及技术指南 / 中国食品药品国际交流中心组织编写. —北京: 中国医药科技出版社, 2017.11

ISBN 978-7-5067-9651-4

I. ①国… II. ①中… III. ①制药工业-工艺学-指南
IV. ①TQ460.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 250224 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 张 璐

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710×1000mm 1/6

印张 15 3/4

字数 169 千字

版次 2017 年 11 月第 1 版

印次 2017 年 11 月第 1 次印刷

印刷 北京盛通印刷股份有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9651-4

定价 45.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编：孙京林 周新华

副主编：陈 燕 崔铁民 朱 枫

编委人员：（按姓氏拼音排序）

曹 轶	陈浩军	陈 粟	杜 婧	顿 昕
房亚清	胡忠玉	贾国栋	李晓辉	厉梁秋
刘大涛	刘秋琳	毛慧华	沈 亮	陶柳舟
王海彬	魏开坤	徐景辉	薛彤彤	臧克承
张均利	张喜红			

参与人员：（按姓氏拼音排序）

高 野	耿安妮	李 梅	罗家立	沈少麟
盛 萍	苏建华	陶菊红	王富欣	王 敏
王旭宇	王志坚	解红艳	严宇媛	杨 帆
杨秋艳	杨 森	杨 威	俞丽华	虞 骥
宇学锋	张 磊	张 丽	张 艳	郑 菁

国外技术指导专家：（按名字字母排序）

Christel Fenge	George Adams
Günter Jagschies	Isabelle Uettwiller
Janmeet Anant	Jean-Marc Cappia
Jeffrey Carter	Michael Felo
Michael Payne	Miriam Monge
Parrish M. Galliher	Ross Acucena

感谢以下单位对本书出版的支持:

赛多利斯生物工艺事业部

GE 医疗生命科学事业部

默克中国工艺解决方案事业部

博世包装技术(杭州)有限公司

序

一次性使用系统的概念被应用于制药领域已有 30 余年历史，将一次性使用系统成功地应用药品研发和生产实践需要各方基于科学和风险做好相关的评估和实施工作。在中国，一次性使用系统的使用起步相对较晚，但近几年发展迅速，已有一批生物制药企业将一次性使用系统引入制药工艺过程中。

为了给国内监管部门及生产行业提供可参考学习的一次性使用系统相关资料，由中国食品药品国际交流中心牵头组织经各界专家共同努力，《国际制药一次性使用系统应用及技术指南》（以下简称《指南》）于 2016 年元月顺利编纂完成。

在国内外制药工业界对一次性使用系统具有强烈应用意愿，而国内外缺乏针对性的法规和指南的背景之下，药品监管部门与制药工业界的专家一直保持着开放、积极和有效的互动交流，在不到一年的时间里高质量地完成了第一版《指南》。在编纂过程中，得到了国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心的全程指导，同时也得到了赛多利斯、通用电气医疗、默克密理博和博世公司等公司中外专家的大力支持。

本《指南》充分体现了我国药品监管部门对制药工业界出现的新挑战、新需求的密切关注和积极引导。为我国药监系统对一次性使用系统的监管提供了可借鉴的依据，也为药

品生产企业对一次性使用系统的使用提供了可查阅的资料。希望今后的政府与业界合作以此为例，为中国制药行业的崛起添砖加瓦！

前言

一次性使用技术 (Single Use Technologies, SUT), 同时也称作一次性使用系统 (Single Use Systems, SUS) 或一次性使用设备 (Single Use Equipment), 是一种工艺设备解决方案, 通常由聚合材料组件装配而成, 形成一个系统或单元操作, 用于单次或一个阶段性制药生产活动。一次性使用系统涉及种类繁多, 应用范围广。

一次性使用系统应用于制药领域已有 30 余年历史。凭借其聚合物材料可塑性强、便于运输和使用等优势, 在质量可控的前提下, 一次性使用系统已经广泛应用于液体储存、液体转移、无菌过滤、超滤浓缩和透析换液, 以及病人使用的输液系统等。近 10 年来, 随着单克隆抗体药物市场的成功发展, 相关技术迅速升级, 一次性使用系统在制药领域的应用不断拓展。例如: 细胞系和细胞培养工艺的改善使单克隆抗体的产出由原来的 0.5g/L 提高到迄今的 5~10g/L, 使得 15 000~25 000L 的大规模不锈钢罐细胞反应器可以被 1000~2000L 的一次性生物反应器取代, 从而大大降低了相关前期投资成本, 缩短了生产线的建设周期。目前, 一次性使用系统几乎可以涵盖整个生物制药工艺过程的各个单元操作, 从上游细胞培养到下游纯化, 直至最终灌装。在运营方面, 一次性使用系统能够降低清洗方面的投入, 缩短生产周期, 增加灵活性, 且最大限度地满足欧美药品监管部门对制药企业在

降低污染和交叉污染风险方面不断提高的要求。因此，一次性使用系统的应用从厂房建设和总体运营上，都加快了药品开发与上市的进程。

此外，一次性使用系统也能够一定程度地应用于疫苗、血液制品等制药领域。

虽然一次性使用系统在某些方面依然存在一定的局限性，仍然需要进一步地改善和解决，但是基于应用一次性使用系统的成功经验，国际各大制药企业以及各国药品法规和监管部门对一次性使用系统的风险可控和可实现性的认可程度已趋于一致，充分认同了一次性使用系统对药品安全生产的意义。

目前，在一次性使用系统应用实践中，欧美发达国家制药工业界和法规界普遍认为实施和监管一次性使用系统的主要难点在于一次性使用系统的标准化和缺乏具有针对性的相关法规及指导原则。面对这些挑战，美国药典（USP）、美国方法材料协会（ASTM）、注射性药物协会（PDA）、生物工艺系统联盟（BPSA）、国际制药工程协会（ISPE）、生物论坛成员组织（BPOG）和药品质量研究学会（PQRI）等国际组织积极地参与推进一次性使用系统标准化和相关指南的建立工作。例如：生物工艺系统联盟（BPSA）已发布了两部关于一次性使用系统应用的白皮书；注射性药物协会（PDA）于 2014 年 10 月发布了一次性使用系统在生物制药工艺中应用技术报告，即注射性药物协会（PDA）第 66 号技术报告。这些文件的发布，有助于制药企业、供应商和药品监管部门更加客观、全面、深入地认识一次性使用系统，更加科学、合理、有效地实施和监管一次性使用系统。

在中国，虽然大规模一次性使用系统的应用起步相对较晚，对一次性使用系统的认知程度和接受程度与欧美发达国家相比还存在一定的差距；但是，一些成功使用的实践已为我国制药企业使用一次性使用系统提供了坚实的基础，例如：国内一次性输液系统的使用经验，国外制药企业应用一次性使用系统生产的药品在国内安全临床使用的数据，还包括国内已有一些制药企业成功地将一次性使用系统应用于药品生命周期和制药工艺的不同阶段（包括从上游细胞培养到最终灌装阶段）。目前，在我国一次性使用系统的应用实践中，制药工业界普遍关注的问题是制药企业、供应商和药品监管部门对一次性使用系统在使用过程中的风险评估、风险控制及风险预防手段的认知度是否趋于一致。基于上述考虑，中国食品药品国际交流中心特别邀请国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心、制药企业和国际著名一次性使用系统供应商共同编写《国际制药一次性使用系统应用及技术指南》（简称《指南》），以期为国内开展相关讨论和研究提供参考。本指南立足于科学、真实、客观的依据，汇集一次性使用系统使用的文献资料。本指南对于未来一次性使用系统制造国产化，国产一次性使用系统的使用、风险监管以及评估也极为重要。

《指南》包括前言、六大章节、名词解释、图表索引。其中的名词解释由制药企业与一次性使用系统供应商联合撰写，力求英文学术词汇翻译规范准确。第1章、第2章由一次性使用系统供应商撰写，阐述一次性使用系统的发展历史、产品及应用，并从一次性使用系统的设计、生产过程控制、质量控制与保证、变更管理和质量投诉管理等方面详细说明一次性使用系统的制造。这些内容有助于制药企业和监管部门更全面地了解一次性使用系统

本身及其制造全过程，以及供应商的质量管理体系；有助于制药企业更有效地评估、选择、管理和审计一次性使用系统供应商；更好地利用供应商已有各种数据、文件开展风险评估和验证确认工作。第 3 章介绍制药企业对一次性使用系统的使用要求，由制药企业专家按照制药工艺不同阶段汇集资料并阐述一次性使用系统的使用要求，同时从整体上说明一次性使用系统实施中的验证、风险评估控制以及变更管理等。第 4 章列举国际一次性使用系统的成功案例。第 5 章列举主要的工业化国家使用一次性使用系统的相关指导文件。第 6 章为结束语。

《指南》力求技术与法规内容并存，汇编国际一次性使用系统的应用和监管经验，期望为未来的相关指南、指导原则的发布奠定坚实的基础。此次编写发布的《指南》仅涉及制药工艺过程中使用的一次性使用系统，不包括药品包装材料和医疗器械等一次性使用系统。

本次《指南》是在时间有限的情况下，由制药企业、监管部门和供应商等多方共同努力，历经反复沟通、信息收集与交换整理而成，向广大读者呈现的是国内第一部关于一次性使用系统的技术、法规文件汇编。相信通过进一步的企业实践活动、监管部门的有效管理和广泛地征求意见，会使《指南》下一版的内容更全面、更完善。

编 者

2017.7

目录

第 1 章

一次性使用系统发展历史、产品及应用	1
1.1 发展历史	1
1.2 产品	4
1.3 应用	12

第 2 章

一次性使用系统制造	21
2.1 设计	22
2.2 生产过程控制	43
2.3 质量控制	54
2.4 质量保证	75
2.5 运输与交付	79
2.6 变更管理	85
2.7 质量投诉管理	92

第 3 章

制药企业对一次性使用系统使用要求	98
3.1 选型考虑要点	99

3.2 上游工艺和生产中的使用要求	104
3.3 下游工艺和生产中的使用要求	110
3.4 实施中的风险评估控制	117
3.5 供应商选择与管理	123
3.6 一次性使用系统验证	130
3.7 实施中的变更管理	136

第 4 章

一次性使用系统应用案例介绍	140
4.1 美国 Shire HGT 应用一次性使用系统	141
4.2 勃林格殷格翰公司利用一次性使用系统实现高效灵活的 工艺转移	145
4.3 Rentschler 应用一次性使用系统案例	149
4.4 Mabion SA 一次性使用系统生物仿制药 cGMP 工厂	153
4.5 Pierre Fabre 一次使用系统抗体工艺	158
4.6 GlaxoSmithKline 的流感疫苗工厂	164
4.7 DMBio 一次性使用与不锈钢系统杂合式生物药 cGMP 工厂 ...	169
4.8 SK 化学一次性使用系统流感疫苗工厂	174

第 5 章

一次性使用系统相关参考文件	177
5.1 一次性使用系统相关组织简介	177
5.2 参考文献汇总列表	186

5.3 参考文件举例.....	209
第 6 章	
结束语.....	226
附录.....	230
名词解释和缩略语.....	230
表格索引.....	235
图片索引.....	237

第 1 章

一次性使用系统发展历史、产品及应用

本章主要介绍一次性使用系统的发展历史、产品及应用。希望能帮助读者较全面地了解什么是一次性使用系统及其起源和发展历程，包括现阶段可供选择的一次性使用系统技术、产品，一次性使用系统的特点、优势和挑战，以及在抗体和疫苗领域的应用现状。

1.1 发展历史

一次性使用系统的发展历史可以追溯到 20 世纪 40 年代末期。1948 年，哈佛大学医学院教授卡尔·沃尔特创新性地将塑料袋用于血液收集，替代玻璃制品和橡胶制品。当时，制造这种塑料袋的材质是增塑聚氯乙烯（PVC）聚合物，借助 DEHP（一种塑化剂）的加入，PVC 柔韧且易于塑形。PVC 袋的使用极大地提高了血液收集和储存的无菌性以及安全性；此外，PVC 袋还具有成本低廉、轻便耐用的优势。在 20 世纪 50 年代初期的朝鲜战争中，美国军医更是广泛使用 PVC 袋，进一步证实了 PVC

袋的有效性。到了 20 世纪 60 年代，百特公司和贝克顿-迪金森公司推出了各种各样的一次性产品，使得美国的医院越来越广泛地开始使用 PVC 袋贮存血液和作为药品包装材料。一次性塑料袋开始用于制药工艺是在 20 世纪 80 年代末、90 年代初，当时主要是用于液体（缓冲液和培养基）储存和转移。如今，由于生物制品行业的迅猛发展，一次性塑料制药工艺袋已被广泛应用于细胞培养/发酵、培养基和缓冲液的制备与储存、工艺物料的储存和转移、最终产品配制、原液和半成品冻融、灌装、取样等制药工艺过程。

就制药一次性使用系统发展历史而言，制药工业界比较普遍的观点认为，在 20 世纪 80 年代前后，塑料外壳囊式膜过滤器的诞生和应用是制药一次性使用系统发展历史的标志性起点。起初的塑料外壳囊式膜过滤器只有小规格产品可用，也不是预灭菌的。到了 20 世纪 80 年代后期、90 年代初，制药企业才能够选用 10 寸囊式膜过滤器和经 γ 射线预灭菌的囊式膜过滤器。伴随着 2D、3D 一次性塑料工艺袋可用性和普及性的提高，预组装系统在 20 世纪 90 年代中期开始出现。一次性使用系统制造商将囊式膜过滤器、管路和一次性塑料工艺袋预先组装在一起，作为一次性无菌系统，经 γ 射线灭菌并验证，然后作为一个整体供应给制药企业。

除上述之外，制药一次性使用系统发展的 30 余年里，不断开发和采用各种创新性技术。其中，离子交换膜层析在 20 世纪 90 年代初被研发，2005 年后解决了操作压力和极大提高单位面积高效去除内毒素、DNA、宿主蛋白等痕量杂质的能力，才真正成功地将其应用于制药工艺下游精制纯化步骤。现代膜层析技术还包

括疏水膜层析和亲和膜层析等。

20 世纪 90 年代末, RABs 以及隔离器开始流行。20 世纪末, 波浪式一次性生物反应器诞生, 并广泛用于种子细胞扩增培养和生产制品, 进一步推动了一次性生物反应器在生物制药领域的应用。2004 年斜搅拌式一次性生物反应诞生, 2008 年垂直搅拌式一次性生物反应器诞生, 再随着 10ml 到 15ml 可放大微型一次性生物反应器和 2000L 生产规模一次性生物反应器的相继推出, 制药企业已经可以在不同阶段, 选择不同制造商生产的、不同规格的一次性生物反应器。在制药下游工艺阶段, 一次性深层过滤系统和一次性切向流过滤系统在 2005 年前后被开发, 一次性层析系统也在 2009 年问世。此外, 近些年一次性无菌传输系统、一次性无菌灌装系统、一次性可控冻融系统等也成功应用于药品生产工艺中。如今, 制药一次性使用系统已种类繁多, 难以在此逐一描述, 相关内容可参见 1.2 节中的主要制药一次性使用系统列表。

一次性使用系统的发生和发展主要源于以下原因。

(1) 法规对清洗验证和避免交叉污染方面要求的提高, 促使制药企业寻求解决方案以降低清洗及验证相关成本, 降低交叉污染风险。

(2) 药品研发周期长、投入高、成功率低, 促使制药企业尽量减少固定成本的早期投入。

(3) 新批准药物数量及重磅炸弹药物数量减少, 同样促使企业降低固定资产投入, 并要求药品能够尽快上市。根据贝恩公司的研究报告, 2013 年, 三分之一的新药都是针对罕见疾病和尖端