

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)07-0012-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.004



冻干粉针剂灯检工序质量管控要点分析

金江明

(杭州中美华东制药有限公司, 浙江 杭州 310011)

摘要:目的 提升冻干粉针剂灯检工序的质量管控水平。方法 对冻干粉针剂灯检工序流程中人、机、料、法、环、测6个方面的管控要求进行总结和分析。结果与结论 通过对冻干粉针剂灯检工序进行规范化管控,可有效控制人为差错,提高灯检人员快速识别和准确剔除不合格品的能力,保障产品上市质量。

关键词:冻干粉针剂;灯检工序;质量管控

Quality Control Points in Light Inspection Process of Lyophilized Powder for Injection

JIN Jiangming

(Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, China 310011)

Abstract: Objective To improve the quality control level of the light inspection process of Lyophilized Powder for Injection. **Methods** The control requirements for six aspects (man, machine, material, method, environment, and measurement) of the light inspection process of Lyophilized Powder for Injection were summarized and analyzed. **Results and Conclusion** Specific standardized control requirements for the light inspection process of Lyophilized Powder for Injection can effectively control human errors, improve the ability of light inspection personnel to quickly identify and accurately remove non-conforming products, and ensure the quality of marketed products.

Key words: Lyophilized Powder for Injection; light inspection process; quality control

冻干粉针剂又称注射用无菌粉末,属无菌制剂,为高风险产品。《国家药品生产质量管理规范》(GMP)附录1:无菌药品第79条规定,应逐一对无菌制剂的外部污染或各因素导致的不合格品进行检查。若采用灯检法,则应在符合要求的条件下开展检查。但灯检人员的灯检持续时间不宜过长,且灯检人员的视力须定期检查^[1]。可见异物是注射剂的常见缺陷,并时常出现在美国食品和药物管理局(FDA)公布的召回记录中^[2]。注射剂中存在的可见异物进入体内后会引发血管栓塞、静脉炎、肉芽肿、变态反应等,甚至全身感染,危及患者的生命安全^[3-4]。根据美国联邦食品、药品和化妆品(FD & C)法案第501条,药品若含不卫生成分即被视为掺假^[5]。灯检是无菌注射剂生产工艺的关键工序,对剔除可见异物、保证产品质量十分重要。灯检方式有2种,一种是采用全自动灯检机(灯检一体机)进行检查,另一种是人工目视检查。全自动灯检机是集光源发生系统、视觉识别系统、图像处理系统、计算分析系统、高精精密机械制造于一体的高速摄像检测设备^[6]。虽然注射用液体制剂采用自动灯检机已普及,但由于冻干粉针剂内容物为固体粉末或块状物,非澄清透明溶液,采用高速摄像检测技术对产品常见的可见异物、瓶身裂缝、容器外观缺陷等的检出和剔除能力仍有局限性。注射用

无菌冻干粉针剂灯检一体机设备价格昂贵,且验证过程复杂,误检率较高,技术尚不成熟,国内超过99%的制药企业对冻干粉针剂可见异物的检查均采用人工灯检法^[7]。因此,本研究中分别从人、机、料、法、环、测6个方面探讨了如何对灯检工序进行规范化管理,旨在健全无菌冻干粉针剂灯检工序的管控流程。现报道如下。

1 人员

1.1 培训

所有从事无菌冻干产品灯检的人员必须通过一系列培训。有效、持续地开展培训和目检训练可培养灯检人员快速、准确剔除不合格品的能力,提高灯检技术水平及效率,规范的培训和确认程序有助于最大限度地减少不同灯检人员间的差异。为指导对灯检岗位人员的管理,应建立灯检岗位人员的培训、考核和授权的程序。准灯检人员应接受GMP基础知识、产品生产工艺及灯检实操培训,理论和实操考核均合格后方能上岗。

《美国药典》^[8]和《欧洲药典》^[9]明确规定,注射剂应不含可见异物,为剔除并防止不合格品流入下一工序,应对药品的每个玻璃瓶进行灯检,即100%目视检查^[8]。在轧铝盖后、贴标签前开展灯检,可最大限度地提高容器的透明度,便于目视检查^[10]。灯检时,要求每位操作人员将检查后的产品放在中转盒中,注明操作员

第一作者:金江明,男,硕士研究生,工程师,研究方向为药品研发和质量管理,(电子信箱)jinjiangming@163.com。

的姓名和操作日期。灯检过程中剔除的不合格品置专用托盘中,如发现文件中已列出不合格品以外的其他不合格类型样品,操作人员需及时记录并立即上报车间主管;同时要求在灯检考核测试集样品库中同步增加此类型不合格样品,用于人员培训,以防漏检。为复核灯检工序执行质量,在灯检岗位人员完成100%目视检查后,由符合资质要求的质量保证(QA)专员对岗位操作人员已灯检产品进行接收质量限(AQL)测试。

1.2 视力

所有灯检操作人员均应具有正常视力,无色觉障碍。视力至少每年检查1次,要求双眼的裸眼视力达到0.9以上或矫正视力达到1.0以上。视力检查时佩戴眼镜的人员在操作时必须佩戴眼镜,且非色盲。

1.3 休息时长

为减少灯检人员的用眼疲劳,明确规定灯检人员连续工作30 min应至少休息5 min,每位灯检人员每次休息的起止时间和频次都应纳入批生产记录中^[11]。通过强制休息,以保障灯检工序执行质量,防止漏检,减少人为差错。

1.4 责任心

灯检人员应遵守作业标准,认真、诚实地履行好工作职责,主动、自觉地做好岗位工作,不忽略小事,出现问题应立刻报告,守护患者的生命健康。同时,管理层应通过不同方式不断强调灯检的重要性,使灯检人员意识到自身岗位的责任和工作的价值。

2 设备

明确要求灯检仪显示仪表均需经过校准,并经确认合格。只有经确认合格的灯检仪才能用于灯检工作。检查装置(灯检仪)可参照2020年版《中国药典(四部)》可见异物检查法^[12]。设备使用前需进行清洁和完整性检查。启动设备后,将各参数调整到位,如设置照度为1 000~4 000 lx,观察背景为不反光的黑色(光照度和背景颜色视产品性状进行调整),才可正式灯检。因传输带速度快,易造成漏检现象,应经多批次反复调试,确认传输带的适宜参数,如传送带速度不得超过45瓶/分,并要求瓶子以倾斜45°及自动旋转的方式鱼贯进入灯检视窗。

3 材料

3.1 培训测试样品库的规范管理

测试样品库建立:用于灯检培训的测试样品(缺陷阳性样品)来源于整个产品生命周期中收集的不合格品、人为模拟制备的不合格品、日常生产包装剩余的合格样品。测试集样品由有资质的无菌制剂工程师或质量保证人员负责建立,经批准后才能使用。根据药品批量,规定样品库数量,如500瓶,包含合格品与不合格

品。不合格品应包含关键不合格品(A类)、主要不合格品(B类)和次要不合格品(C类)。测试集中不合格品总数的百分比通常不应超过10%~20%,每类不合格品数量不得少于20瓶。对灯检人员进行考核确认时,应使用含A、B、C 3类不合格品的混合样品作为测试集。

测试样品库维护:灯检培训测试集样品库应指定专人负责,上锁管理。样品在每次使用后需进行仔细检查,如样品状态有变化,需及时更新。日常灯检过程中如发现新的不合格品类型,相关管理人员应对其进行分析,以确定来源,并将其增加到灯检培训测试集中。测试样品的增加、减少、替换、领出、回收日期,不合格品数量和合格品数量,样品发放人、复核人、领用人均应记录,以便追溯,防止发生混淆、差错。

3.2 细化批生产记录内容

批生产记录不能仅记录不合格品总量,还应细分每类不合格品的类别和数量。一方面,需明确划分不合格品类别,并要求操作人员分类记录不合格品数量,便于计算各类不合格品率,用于判定批样品的接收与拒绝;另一方面,应记录灯检人员的休息时长和频次。

4 考核方法

4.1 挑战测试

对灯检人员的考核应安排在疲劳状态下进行挑战测试,只有经过当天批次灯检的人员才能安排进行现场考核。如在正常生产批次结束后,立即进行。对于新员工,需陪坐在灯检人员旁边观察灯检样品,只观察不操作,待该批生产结束后再安排考核。考核时,应向测试对象掩盖不合格样品的身份,以确保测试的有效性。所有用于测试集的样品需使用符号进行标识(编号),可标记在瓶身合适处或铝盖顶部。标识可使用数字和/或字母,以便识别,且每次考核前需对各类不合格品的标识重新编制。

挑战测试方法:有资质的工程师将50瓶典型不合格样品(随机选择不合格样品类别,尽可能覆盖所有不合格品类型,至少满足不合格样品A类20瓶、B类15瓶、C类15瓶)分别标注编号后,不告知被测试人员,混在450瓶合格样品中,要求被测试人员将不合格样品分类挑出。考核时灯检仪传送带的调节速度可适当调慢,如设置每小时250~350瓶,考核时间为90 min。

4.2 考核合格标准

考核合格标准:A类不合格样品(如编号可标注为以1,9开头的样品)和B类不合格样品(如编号可标注为以4,6开头的样品)都必须全部被剔除;C类不合格样品(如编号可标注为以3,7开头的样品)未被剔除数不得超过1瓶;合格品(编号可标注为以2,5,8开头的样品)剔除数不得超过1瓶;必须至少剔除49瓶不合格

样品(不合格样品总数为50瓶),且能准确指出各不合格样品的类型,被剔除样品中的合格样品不得超过1瓶,如将样品中编号为合格品的挑出,则必须说明理由。上述各项标准均应符合要求,缺一不可,否则判定单次考核失败。1次考核通过即为合格;连续2次考核未通过的人员需接受重新培训后方可进行下一次考核。

4.3 资质评估

当灯检人员成功地通过上述理论和实践培训,通过挑战测试,并经评估、确认后才能被获准进行产品的灯检操作。相关培训、考核记录应完整,并纳入个人考核文件夹备查。若相关灯检操作人员连续12个月及以上未从事灯检操作,在重新上岗前须进行重新培训和考核。获得操作资格的灯检人员,每年必须进行至少1次的重新培训和考核。若QA专员对已灯检合格的样品进行抽检时发现了不合格品及日常灯检过程中发现有不合格类型以外的不合格品,需立即对相关灯检人员重新考核,考核通过后才可参与后续批次的灯检。

5 工作环境

为提供舒适的灯检操作环境,明确规定工作环境的温度应控制在18~26℃,相对湿度控制在45%~60%,工作间照度不低于300 lx,工作时噪音不得超过60 dB。为灯检岗位提供符合人体工程学设计的座椅,确保灯检人员操作的舒适性,减少其生理、心理上的不良影响,以减少人为差错。

6 测量

6.1 不合格品分类

根据不合格对产品质量的影响,将不合格品划分为3类,详见表1。1)A类含有不少于1个A类不合格,或含有B类、C类不合格产品。该类不合格品可能会导致使用者遭受生命危险或医疗风险事件,是不可接受的,风险高。如冻干粉针剂的异物纤维、色块、玻璃碎片等。2)B类含有不少于1个B类不合格,或含有C类不合格,但不含有A类不合格产品。该类不合格品可能会导致使用者发生医疗风险事件,但易被使用者发现,风险中等。如冻干粉针剂存在破瓶(瓶底边缘裂纹或缺口、掉底、瓶颈处裂纹、瓶身裂纹)和装量明显异常(装量明显偏高或明显偏低)等情况。3)C类含有不少于1个C类不合格,但不含有A类、B类不合格产品。正常使用时该类不合格品不会导致使用者发生任何明显的风险事件,主要是产品的外观缺陷,风险低。如冻干粉针剂存在空瓶,玻璃瓶、胶塞、铝塑组合盖自身缺陷;药粉外观不合格(粉饼萎缩、粉饼形状异常),胶塞上有不易脱落的冻结药粉;轧盖外观不合格(轧盖不合格导致铝塑组合盖未完全包裹瓶口、铝盖包边不平整)等情况。

表1 不合格品特性及质量风险水平

Tab.1 Characteristics and quality risk levels of non-conforming products

分类	不合格特性	质量风险水平
A类	异物	高
B类	破瓶,装量明显异常	中
C类	空瓶,玻璃瓶、胶塞、铝塑组合盖自身缺陷,药粉外观不合格,轧盖不合格	低

视不合格特性划定 其他

6.2 不合格品限度

批不合格品率(P) = $D/N \times 100\%$,其中, D 为交检批中的不合格品数, N 为交检批的灯检总量。批不合格品率可接受限度标准视产品类型和批量拟订,如将A类、B类、C类产品的标准分别定为0, $\leq 0.5\%$, $\leq 1.0\%$,总体可接受限度 $\leq 1.5\%$ 。灯检人员在灯检结束后,应及时分类、清点不合格品总量,并计算相应批不合格品率。若A类、B类、C类产品的批不合格品率均符合限度标准,则判定为灯检操作合格;若有A类、B类、C类产品的批不合格品率或总体灯检批不合格品率超出限度标准,则按偏差调查和处理程序进行处理,根据偏差调查结果对整批产品做重新灯检或报废处置。

6.3 AQL测试

测试流程:灯检岗位100%目视检查后,需提交QA专员进行AQL测试验收。AQL测试流程见图1。QA专员开展随机抽样时,必须覆盖所有参与灯检人员目检后的产品。由于药品的特殊属性,放宽检验和转移规则不适用于药品的抽样检查。因此,QA专员的抽样检验分正常检验和加严检验,该抽样检验适用《计数抽样检验程序》(GB/T 2828.1—2012)^[13],等同采用ISO 2859-1:1999^[14]。QA专员从正常检验开始,当初检(第1次提交检验)结果表明过程平均劣于AQL值时,则应转至加严检验。加严检验前,灯检人员需对不接收批返工灯检,即再次进行100%目视检查,完成后再提交QA专员进行AQL测试。QA专员根据抽检结果做出接收批或拒绝批的决定。由于A类不合格对无菌产品的质量可能是致命的,质量管理部门可明确规定,灯检人员不承担处置不合格品的责任和权限;一旦灯检过程检出A类不合格,QA专员有权直接判定不接收该批,相应流程可提前终止。

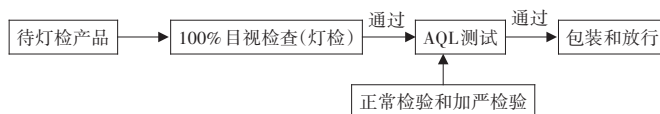


图1 AQL测试流程

Fig.1 The flowchart of the AQL testing

正常检验:若药品批量为60 000瓶/批。《计数抽样检验程序》^[13]指出,批量介于35 001~150 000瓶,选择一般检验水平Ⅱ,相应批量样本量字码为N。正常检验时,QA专员抽样数量为N=500瓶。样本抽取选用分层抽样法,对各灯检人员灯检后的产品进行抽样验收,各层样本量应与层的大小成比例。根据各类不合格品质量特性重要程度的不同,确定正常检验时各不合格品AQL的可接收标准。如A类不合格品,AQL定为0.025%,最大允许检出数量为0瓶;B类不合格品,AQL定为0.1%,最大允许检出数量为1瓶;C类不合格品,AQL定为0.25%,最大允许检出数量为3瓶。故正常抽检对交检批的结果判定如下:若QA专员检出的A类、B类、C类不合格品数量均符合接收标准,则判为合格,为可接收批;若QA专员在抽检样品中发现A类、B类、C类任一不合格样品的数量超出接收标准,则操作人员应将已检出的不合格样品进行隔离,并要求灯检人员对剩余产品进行100%返工灯检(重新灯检只允许1次)。同时,需对当天的灯检人员重新进行培训与考核,考核通过后才能参与后续灯检工作。

加严检验:QA专员对100%返工灯检(重新灯检/经2次检查)的产品转入加严检验,按《计数抽样检验程序》^[13]加严抽样方案进行抽检。抽样数量N=800瓶,AQL值与正常抽检时一致,A类、B类、C类不合格品最大允许检出数量分别为0瓶、1瓶、3瓶。采用分层抽样法对各灯检人员检查后的产品进行抽样验收,各层样本量应与层的大小成比例。加严检验对交检批的结果判定如下:若加严检验QA专员抽检出的A类、B类、C类不合格品数量均符合6.2项下可接受限度标准,则判为合格,可接收批;若QA专员在抽检样品中发现A类、B类、C类任一不合格品的数量超出可接受限度标准,则判为不合格,做出不予放行的决定,同时启动偏差调查和处理程序进行调查、分析,根据调查结果采取相应纠正和预防措施。

7 结语

注射用无菌冻干粉针剂属高风险产品,本研究中通过人、机、料、法、环、测6个方面对冻干粉针剂灯检工序进行规范化管控,可有效控制人为差错,提高灯检人员的快速识别和准确剔除不合格品能力。目前,全自动灯检机已大范围用于注射用液体制剂的灯检检查,但适用冻干粉针剂的自动灯检设备技术尚不完善,仍未普及。因此,做好人工灯检工序的合规管理,细化作业管控流程,对持续、稳定保障无菌药品的质量十分重要。与全自动检测设备的高效、高稳定性相比,人工灯检方式存在的不足十分明显,如生产效率低、投入人力

较多、人员疲劳易致差错等。建议企业在注射用无菌冻干粉针剂灯检一体机设备适用的前提下,可优选灯检一体机开展冻干粉针剂的灯检检查。

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)[A/OL]. (2015-12-30)[2024-02-28]. <https://public.zzjkq.gov.cn/D0107Y/1952765.jhtml>.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. Drug recalls [EB/OL]. (2024-02-26)[2024-02-28]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-recalls>.
- [3] DOESSEGGER L, MAHLER HC, SZCZESNY P, et al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 101(8): 2635-2644.
- [4] LANGILLE SE. Particulate matter in injectable drug products [J]. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2013, 67(3): 186-200.
- [5] U. S. Congress. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD & C Act) [EB/OL]. (2018-03-28)[2024-08-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/fdc-act-chapter-v-drugs-and-devices>.
- [6] 王旭文. 注射剂微粒检查方法及检测设备应用问题探讨 [J]. *机电信息*, 2010(14): 26-28.
- [7] 上海东富龙科技股份有限公司. 东富龙新型智能灯检机——创造性的夹持式设计颠覆了传统灯检机的检测方式 [J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(5): 5-8.
- [8] The United States Pharmacopoeial Convention. USP - NF 2024 [M/OL]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, (2024-02-26)[2024-02-28]. <https://online.uspnf.com/uspnf/USP41-NF36>.
- [9] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 11. 2 [M]. Strasbourg: Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2023: 988-990.
- [10] U. S. Food and Drug Administration. Inspection of injectable products for visible particulates: guidance for industry [M]. Silver Spring: FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2021: 8-14.
- [11] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 无菌制剂 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023: 417-418.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 127.
- [13] GB/T 2828.1—2012, 计数抽样检验程序 第1部分: 按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划 [S].
- [14] ISO 2859-1:1999, Technical corrigendum 1: sampling procedures for inspection by attributes — part 1: sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection [S].

(收稿日期:2024-03-18;修回日期:2024-09-11)