

· 质量管理 ·

非无菌原料药中可见异物的鉴别和来源分析

魏传波, 房杰, 杜瑞峰 (中化帝斯曼制药 (淄博) 有限公司, 淄博 255000)

摘要 目的: 判定非无菌原料药中可见异物的来源, 采取针对性的纠正预防措施, 将其控制到合理的限度以下。方法: 以生产过程中与物料直接接触的器具和部件为参照物, 借助电镜扫描、元素分析和IR分析等手段进行比对分析, 确认可见异物的来源。结果与结论: 可见异物是工艺中产生和不可避免的, 但能够通过理论计算确定100 g样品中粒径在1 mm以下的可见异物应小于9个。

关键词: 非无菌原料药; 可见异物; 来源分析; 可接受标准; 生产管理; 纠正措施; 预防措施

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)05-0599-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.05.005

Identification and Source Analysis of Visible Foreign Particles in Non-sterile APIs

Wei Chuanbo, Fang Jie, Du Ruifeng (DSM Sinochem Pharmaceuticals (Zibo) Co. Ltd., Zibo 255000, China)

Abstract Objective: To determine the source of visible foreign particles in non-sterile active pharmaceutical ingredients (APIs) and to take appropriate corrective and preventive actions to control them below a reasonable limit. **Methods:** Appliances and components in direct contact with materials were chosen as reference substances and the source of visible foreign particles was confirmed by means of electron microscope scanning, elemental analysis and IR analysis and so on. **Results and Conclusion:** The visible foreign particles were generated during the process and were unavoidable. It can be determined by theoretical calculation that the visible foreign bodies with diameter less than 1 mm in 100 g samples should be controlled within 9.

Keywords: non-sterile APIs; visible foreign particles; source analysis; acceptable criteria; production management; corrective actions; preventive actions

对于无菌注射液、注射用无菌制剂和滴眼剂, 在《中国药典》中有专门章节描述可见异物的检查方法和可见异物的可接受标准。但对于非无菌原料药各国药典均没有明确要求, 这在企业执行和依法检查时增加了不少障碍。因为要完全杜绝不溶性异物, 在理论上是不可能的; 但要承认不溶性异物的存在, 又与异物混入产生混淆。本文将讨论可见异物的来源、检测方法、结构确认, 以及可接受的标准。

1 可见异物的定义

首先明确一点, 可见异物和异物混入是完全不同的, 可见异物是指在非无菌原料的生产、检验过程中, 由于不可控的因素导致空气中悬浮的颗粒、活性炭过滤器脱落的炭粒, 或设备管路内表面的脱落物进入原料药成品。

根据欧盟原料药委员会APIC的解释^[1], 可见异物分为两类: 一类是指不可避免的, 且对人体无害的微粒, 这些无害物质或机械性微粒数量微小, 它

们不会影响药品的疗效和质量，如微小的碳粒或者离心机滤袋的纤维毛等；第二类是应当避免的典型性颗粒，这类是工艺中不期望或不应当出现的。当出现时应引发偏差调查，如脱落的头发、设备的零部件等。

可见异物有不同的名称，如中国药典称为可见异物，美国药典称为颗粒性物质(Particulate Matters)，而APIC称为不溶性物质和外来颗粒

(Insoluble Matter and Foreign Particles) 等。

2 可见异物的来源、检测方法和结构确认

2.1 可见异物的来源

对于可见异物的检测主要通过肉眼来判断，而肉眼看见的异物尺寸一般在50 μ m以上^[2]，其来源分为两个方面：一是生产过程引入，二是检验过程引入，见表1。

表 1 可见异物的来源^[3]

出处	来源	材质名称	产生的原因
生产过程	活性炭过滤器	炭粒	脱落的炭末
	布质短接或布袋	高分子纤维 / 涤纶	脱落的纤维
	硅胶垫圈	硅橡胶	磨损的碎屑
	四氟垫圈	特富龙	磨损的碎屑
	设备表面磨损	铁屑	磨损的金属屑
	过滤器	聚乙烯	表面脱落物
	密封用润滑油	高分子碳氧化合物	磨损后的油渣
检验过程	检测用溶剂	NA	异物混入
	检测用玻璃容器	NA	异物混入
	检测环境中漂浮的异物	NA	异物混入

2.2 检测方法

粉末清洁度：取10 ~ 15 g样品置层流工作台白色背景下，铺开，用洁净的玻璃板压平，观察5秒；翻动样品压平后再观察5秒，如此操作3次。

滤液检查：取10 ~ 50 g样品，在层流工作台下装入预先清洁好的锥形瓶内，用预先过滤的试剂溶解，用手摇动锥形瓶，在黑色/白色背景下观察10秒。

滤膜检查：取上述溶液用0.8 μ m过滤膜过

滤，肉眼观察滤膜表面的颗粒性异物。

2.3 结构确认

取滤膜过滤收集的可见异物，以表1中物质作为参照物，同步进行冷场电镜扫描（CFSEM）、元素分析和IR分析。富集后可见异物的照片见图1，可见异物富集后IR、元素分析和电镜扫描的照片见表2。

对照显示，原料药中可见异物主要来自炭粉、布袋的纤维毛、垫圈的脱落物等^[4]。

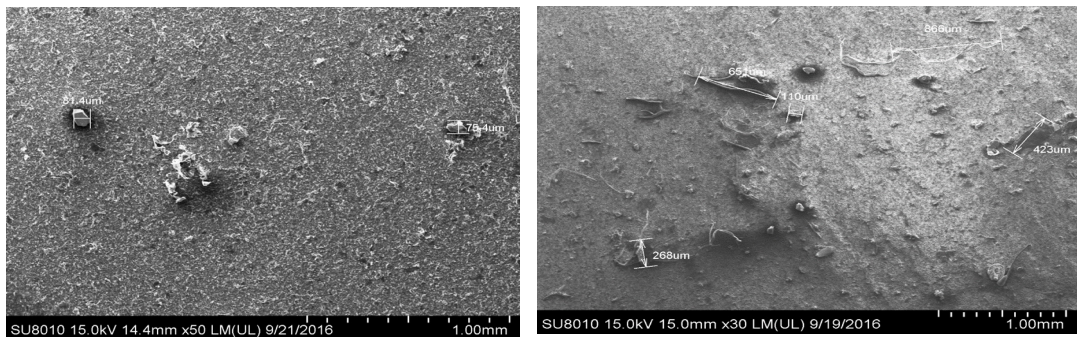
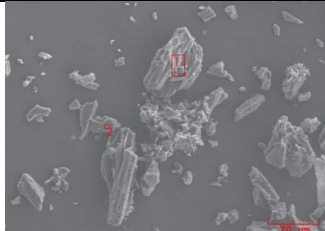
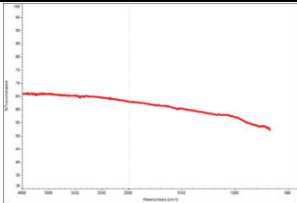
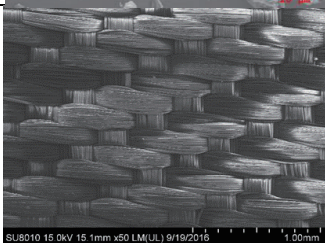
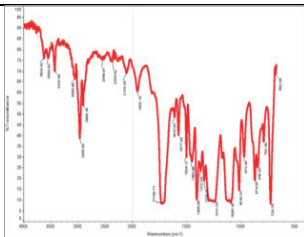
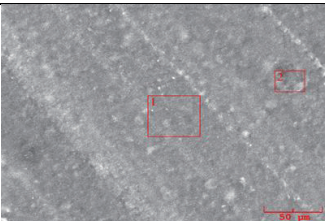
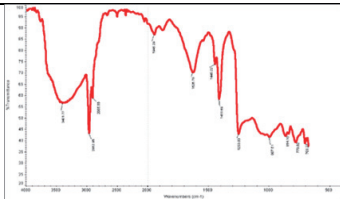
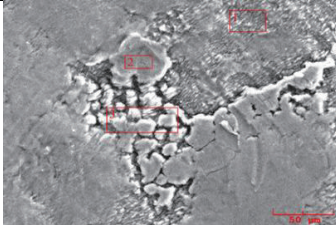
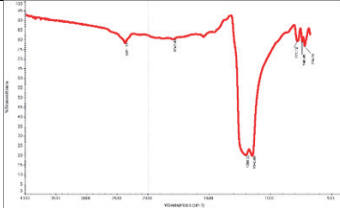
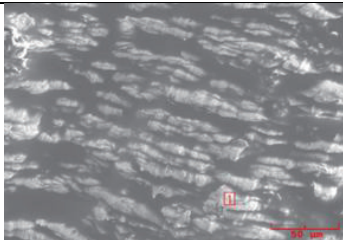
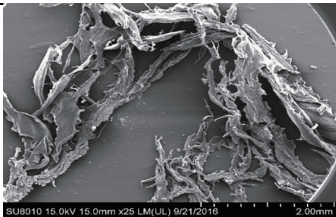
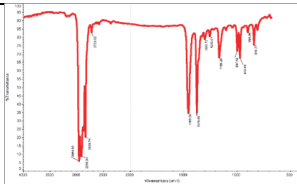
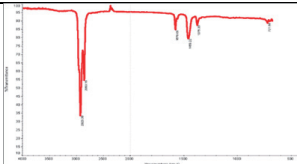


图 1 对收集异物的电镜扫描 (× 1000)

表 2 各参照物的电镜扫描、IR 分析和元素分析汇总

来源	电镜扫描	IR 分析	元素分析																																			
碳粒			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>482.49</td><td>65.943</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>O</td><td>127.13</td><td>23.284</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>S</td><td>323.17</td><td>10.772</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	482.49	65.943	wt. %	O	127.13	23.284	wt. %	S	323.17	10.772	wt. %		Total	100.000	wt. %															
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	482.49	65.943	wt. %																																			
O	127.13	23.284	wt. %																																			
S	323.17	10.772	wt. %																																			
	Total	100.000	wt. %																																			
纤维毛			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>550.19</td><td>55.488</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>O</td><td>179.63</td><td>44.512</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	550.19	55.488	wt. %	O	179.63	44.512	wt. %		Total	100.000	wt. %																			
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	550.19	55.488	wt. %																																			
O	179.63	44.512	wt. %																																			
	Total	100.000	wt. %																																			
硅胶垫圈			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>30.36</td><td>19.353</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>O</td><td>170.70</td><td>34.181</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>Si</td><td>871.34</td><td>46.466</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	30.36	19.353	wt. %	O	170.70	34.181	wt. %	Si	871.34	46.466	wt. %		Total	100.000	wt. %															
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	30.36	19.353	wt. %																																			
O	170.70	34.181	wt. %																																			
Si	871.34	46.466	wt. %																																			
	Total	100.000	wt. %																																			
四氟垫圈			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>210.56</td><td>20.472</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>F</td><td>2078.77</td><td>79.528</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	210.56	20.472	wt. %	F	2078.77	79.528	wt. %		Total	100.000	wt. %																			
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	210.56	20.472	wt. %																																			
F	2078.77	79.528	wt. %																																			
	Total	100.000	wt. %																																			
金属屑		NA	<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>583.10</td><td>31.809</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>O</td><td>61.15</td><td>2.597</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>Ti</td><td>1.54</td><td>0.038</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>Cr</td><td>3.50</td><td>0.098</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>Mn</td><td>7.04</td><td>0.284</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>Fe</td><td>1315.61</td><td>65.174</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	583.10	31.809	wt. %	O	61.15	2.597	wt. %	Ti	1.54	0.038	wt. %	Cr	3.50	0.098	wt. %	Mn	7.04	0.284	wt. %	Fe	1315.61	65.174	wt. %		Total	100.000	wt. %			
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	583.10	31.809	wt. %																																			
O	61.15	2.597	wt. %																																			
Ti	1.54	0.038	wt. %																																			
Cr	3.50	0.098	wt. %																																			
Mn	7.04	0.284	wt. %																																			
Fe	1315.61	65.174	wt. %																																			
	Total	100.000	wt. %																																			
聚乙烯过滤器			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>1731.06</td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td></td><td>100.000</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	1731.06	100.000	wt. %			100.000	wt. %																							
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	1731.06	100.000	wt. %																																			
		100.000	wt. %																																			
润滑油			<table><tr><th>Elt.</th><th>Intensity (c/s)</th><th>Conc</th><th>Units</th></tr><tr><td>C</td><td>2696.63</td><td>96.927</td><td>wt. %</td></tr><tr><td>O</td><td>14.34</td><td>3.073</td><td>wt. %</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>100.00</td><td>wt. %</td></tr></table>	Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units	C	2696.63	96.927	wt. %	O	14.34	3.073	wt. %		Total	100.00	wt. %																			
Elt.	Intensity (c/s)	Conc	Units																																			
C	2696.63	96.927	wt. %																																			
O	14.34	3.073	wt. %																																			
	Total	100.00	wt. %																																			

3 各国药典对可见异物的要求

目前, 各国药政机构或药典对非无菌原料药中可见异物的要求是非常有限的, 指南的缺失导致对可见异物的判断存在不确定性, 甚至产生不切实际的期望, 不考虑异物的大小和数量, 要求在原料药中完全杜绝可见异物。现将各国药典对注射液和注射用无菌制剂的要求归纳如下。

3.1 《中国药典》2015年版规定

《中国药典》2015年版规定^[5], 供试品中不得检出金属屑、玻璃屑、长度超过2 mm的纤维、最大粒径超过2 mm的块状物; 同时装量50 mL及以下注射液每支(瓶)中可见异物不得超过3个; 装量50 mL以上注射液中可见异物不得超过5个; 冻干产品每支(瓶)中可见异物不得超过3个; 非冻干产品每支(瓶)中可见异物不得超过3个。

3.2 USP38规定

USP38规定^[6], 对于注射剂容量100 mL以上

的, 每毫升液体中 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性颗粒不得超过25个, 每毫升液体中 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性颗粒不得超过3个。

3.3 EP9.0规定

EP9.0只规定^[7]了用显微镜检测注射剂中颗粒性异物的方法, 但对于肉眼可见异物, 只提供了检测的方法, 没有给出具体的限度。

基于上述分析, 各国药典允许无菌制剂中可见异物的存在, 但对于非无菌原料药都没有明确要求。鉴于原料药的生产特点, 非无菌原料药中可见异物是不可避免的。

4 可见异物的推荐标准

既然可见异物是对人体无害的物质, 那么借鉴换产清洗残留10 ppm作为允许存在的限度, 通过纤维、硅胶、特富龙等材质的密度和颗粒的大小, 进而推算出可见异物允许存在的数量^[1], 见表3。

表3 非无菌原料药中可见异物的推荐标准

100 g 样品	200 ~ 500 μm	500 ~ 1000 μm	$\geq 1000 \mu\text{m}$
金属颗粒的数量	2	0	不允许存在
其它颗粒的数量	6	1	不允许存在

5 对可见异物的正确认识

可见异物是在工艺中引入, 且不可避免的, 因此, 应建立合理的检测方法和可接受标准。然而, 尽管可见异物在工艺中不可避免, 但通过结构鉴定发现其来源后, 还是可以通过定期更换离心机滤袋、垫圈、过滤器等方式, 减少因设备部件磨损或老化而产生的碎屑, 进而尽可能减少可见异物的存在。因此, 可见异物的多少体现了企业设备的可靠性、操作的规范性和GMP的符合性。

参考文献:

- [1] APIC. APIC Guidance on Insoluble Matter and Foreign Particles in APIs: Version 01 [S]. 2015.
- [2] 陈运动, 朱琳娇. 可见异物检查方法判断标准[J]. 医药

导报, 2008, 27(5): 601-601.

- [3] IPEC. Technically Unavoidable Particle Profile (TUPP) Guide[S]. 2015: 6-7.
- [4] 丁锐, 纪宏, 庞青云, 等. 药品中可见异物结果考察与分析[J]. 药品评价, 2010, 7(20): 19-22.
- [5] 0904 可见异物检查法[S]//中国药典: 四部, 2015: 116-118.
- [6] 788 Particulate Matter in Injections[S]//USP38: Volume 1, 2014: 550-553.
- [7] 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-Visible Particles[S]//Eur Ph 9.0, 2016.

(收稿日期 2017年9月30日 编辑 王雅雯)