

口服制剂中异物的来源与防控策略浅析

牛少华

前言

口服制剂中的异常颗粒（如，金属屑，纤维，碳化物）在制药企业的日常生产中是经常被忽视的问题，然而异常颗粒又常常是造成客户投诉、药品召回的原因，同时也是 GMP 监管检查的重点，FDA 483 中经常出现关于此类问题的缺陷项，甚至发出了警告信。为了减少产品中的异常颗粒的产生，消除口服制剂中出现的质量隐患，以下对口服制剂中常见的异常颗粒来源进行了梳理，并提出了相应的防控措施。

异物的来源

根据口服制剂的生产工艺，异物的主要来源有原辅料、包装材料、生产和包装设备、公用系统、生产加工过程、生产现场卫生情况和人员。因此为了预防异物的产生应该主要从这几方面采取措施。

异物的防控

消除方式可以考虑以下几方面：

- 1、原辅料、包材：**对原辅料、包材供应商进行严格审计，查看供应商产品的异物杂质清单，选择满足生产要求的供应商。
- 2、生产前处理：**生产之前采取措施减少异物流入，例如通过原料药的检查、过筛/过滤，包装材料的吹扫，生产设施、设备的有效清洁，适当的设备维护。
- 3、生产过程中：**在生产和包装过程中消除异物，例如物料过筛/过滤，添加磁性装置去除金属，离子风吹扫包材消除静电。
- 4、成品中处理：**在成品中去除，例如成品目视检查，采用金属探测器，成品在线检测。注：成品检测之前应评估检测对成品质量造成的影响。
- 5、公用系统：**采用经验证合格并持续有效监控的公用系统。
- 6、人员控制：**设计合适的人员更衣，对人员进行培训，定期检查。

下表举例列举了异物的产生来源和预防消除的措施：

异物来源	异物生成途径	异物预防和消除措施
原料药	<ol style="list-style-type: none">① 供应过程② 运输过程③ 储存、分发、取样过程	<ol style="list-style-type: none">① 从供应商处获得常见异物的清单，进行原料药和包材的基本异物风险评估② 原料药和包材采用合适的储存、分发、取样部件③ 若为液体制剂，药液储存到罐之前通过≤ 50微米过滤器过滤，并且尽可能的接近使用点④ 固体制剂称量之前过筛物料。⑤ 对原料药和中间产品取样检测⑥ 对最终成品和中间产品进行取样检测

异物来源	异物生成途径	异物预防和消除措施
包装组件	<ul style="list-style-type: none"> ① 供应商生产过程中引入 ② 运输过程引入 ③ 储存/分配/采样过程中受到污染 	<ul style="list-style-type: none"> ① 瓶装包材使用静电消除装置去除静电 ② 原料和包装组件使用恰当的储存/分配/取样程序 ③ 包装材料取样检测并进行生产过程控制 ④ 最终成品取样检测并进行生产过程控制
清洁剂	<ul style="list-style-type: none"> ① 清洗设备脱落杂质 ② 清洁剂残留 	<ul style="list-style-type: none"> ① 检查清洗设备的材质 ② 使用合适的清洁剂 ③ 过滤/过筛
生产设施, 中间过程和设 备设计	<ul style="list-style-type: none"> ① 金属运动部件之间的摩擦 ② 开放式操作 ③ 使用不合适的房间, 不能保护原材料、包装组件或产品, 尤其是在开放式处理过程中。 	<ul style="list-style-type: none"> ① 选择合适的材料, 这些材料本身具有安全性, 对机械/化学相互作用具有高抵抗力 ② 尽量减少或消除开放式处理 ③ 房间使用符合要求的材质并保持适当的压差梯度。
设备的运动 部件	<ul style="list-style-type: none"> ① 摩擦, 故障, 不当的操作程序或缺少对运动部件的预防性维护。 ② 与原材料或清洁剂不兼容。 ③ 过度润滑。 	<ul style="list-style-type: none"> ① 检查运动部件 ② 润滑运动部件 ③ 建立运动部件的预防性维护计划和更换计划 ④ 使用经过过滤的介质清洗设备, 并检查过滤器的完整性 ⑤ 生产之前检查设备 ⑥ 建立有效的清洁和检查步骤, 包括维修后的清洁和检查 ⑦ 过滤/过筛口服液体制剂 ⑧ 使用金检机 ⑨ 执行成品和中间产品的取样检测程序
设备的非运 动部件	<ul style="list-style-type: none"> ① 磨损 ② 脱落 (特氟龙、过滤纤维等) ③ 与原辅料或清洁剂 (例如垫圈) 发生化学反应 ④ 不当的操作程序或缺乏预防性维护 	<ul style="list-style-type: none"> ① 检查非运动部件 ② 建立非运动部件的预防性维护计划和更换计划 ③ 使用经过过滤的介质清洗设备, 并检查过滤器的完整性 ④ 建立有效的清洁和检查步骤, 包括维修后的清洁和检查 ⑤ 过滤/过筛口服液体制剂 ⑥ 执行成品和中间产品的取样检测程序

异物来源	异物生成途径	异物预防和消除措施
设备/加工助剂	<ul style="list-style-type: none"> ① 生产过程中可能转化/引入异物（如：取样器具） ② 设备设计不当 ③ 加工助剂选择不当 	<ul style="list-style-type: none"> ① 过滤/过筛口服液体制剂 ② 成品和/或中间产品的取样检测 ③ 使用设计恰当的设备 and 加工助剂
人 - 头发，皮肤，纤维（衣服）	<ul style="list-style-type: none"> ① 不适当的穿着和/或清洁程序 ② 操作员培训不当 ③ 不恰当的害虫控制 	<ul style="list-style-type: none"> ① 穿着合适的洁净服（头发套，手套）并执行清洁程序 ② 对操作人员进行培训 ③ 过滤/过筛口服液体制剂 ④ 执行成品和中间产品的取样检测 ⑤ 定期执行有害生物控制措施
公用设施 - 纯化水，暖通空调，洁净的压缩空气	<ul style="list-style-type: none"> ① 损坏，故障，缺乏或不适当的操作程序 ② 不恰当的设施设计 	<ul style="list-style-type: none"> ① 设置预防性维护程序 ② 使用合适的设计工具 ③ 使用终端 HEPA 过滤 ④ 与产品接触的介质尽可能的在使用终端安装过滤器 ⑤ 执行成品和中间产品的取样检测 ⑥ 公用介质取样检测，例如纯化水取样

异物的标准限度

由于异物不能完全排除在口服制剂的生产和包装过程之外，因此药品生产企业有必要确定固有异物（即由于设备正常磨损产生）的水平和类型。建立正常使用时可能出现的异物清单，并制定这些异物的安全标准限度。一般情况下固有颗粒的量限定在 1ppm 以内，大小控制在 7mm 以下（药品用于特殊人群如手术病人，儿童等需单独考虑）时对人的伤害很小。具体的异物标准药品生产企业应视实际情况制定。应该将安全标准限度写进建立的清单中，以帮助确定所发现异物的来源和标准。如果发现之前未见到过的异物物或超过标准限度的异物，则应考虑进行调查，并评估对产品质量的影响。

总结

针对口服制剂中的异常颗粒项目，以上仅简单列举了比较常见的情况，提供了一个简单思路，实际生产中遇到的情况远比这些复杂，制药企业应结合实际对药品质量的影响，针对具体的问题进行具体分析。

参考文件： 1、 PDA Technical Report No. 78 《Particulate Matter in Oral Dosage Forms》

PDA技术报告78号 口服剂型中的颗粒物

2、 PDA Survey: 2015 Particulate Matter in Oral Dosage Forms

PDA 调查： 2015 口服剂型中的颗粒物