

快速实现可见异物 检验方法的技术转移

技术转移在新药研发过程中至关重要——它不是一朝一夕就能完成的，并且需要多个部门的协同配合。在技术转移中，制药企业常遇到的问题是商业化生产的产品质量水平不能达到实验室研究阶段的产品质量水平，从而造成人力和财力的巨大浪费。本文以注射剂可见异物检验方法的技术转移为例，分析了过程中所涉及的问题点，并提供了可行的解决方案。

文 / 何锡炜

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220734

在药品的研发阶段，制药企业需要制定相应的药品检验方法。如果该检验方法适用于商业化生产，即可准备检验方法的转移，这种情况下技术转移的工作量和难度会小很多；若不适用，在商业化生产时，则需开发新的检验方法，这就增加了进行技术转移所需的时间、工作量以及难度。因此不难看出，制定既适用于研发阶段又适用于商业化生产的检验方法尤为关键。

检验方法的法规要求

而提到制定药品的检验方法，就不得不考虑相应的法规要求。在药品注册时，药品的质量标准应当符合《中华人民共和国药典（2020版）》（以下简称《中

国药典》）的通用技术要求，且不得低于它的规定。也就是说在药品的研发阶段就要制定符合法规的检验方法和标准。可见异物检验办法一般可参考《中国药典》三部中的“0904 可见异物检查法”章节：

1. 检验项目：可见异物（系指存在于注射剂、眼用液体制剂和无菌原料药中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于 50 μm）。

2. 检查法：灯检法和光散射法，一般常用灯检法（灯检法应在暗室中进行）；对于灯检法不适用的品种，如用深色透明容器包装或液体色泽较深（一般深于各标准比色液 7 号）的品种可选用光散射法。

3. 检查装置：

(1) 光源：采用带遮光板的日光灯，光照度可在 1000 ~ 4000 lx 范围内调节。对无色注射液或

滴眼液进行检查时的光照度应为 1000 ~ 1500 lx；对透明塑料容器、有色溶液注射液或滴眼液进行检查时的光照度应为 2000 ~ 3000 lx；对于混悬型注射液和滴眼液，应在光照度为 4000 lx 的条件下检查色块、纤毛等外来污染物。

(2) 背景：可将正面不反光的黑色面作为检查无色或白色异物的背景；将侧面和底面的白色面作为检查有色异物的背景。

4. 检查人员条件：进行远距离和近距离视力测验，两眼视力均应为 4.9 及以上（矫正后视力应为 5.0 及以上）；应无色盲。

5. 检验时长：单次总检查时限为 20 s。

6. 检查操作：除去容器标签，擦净容器外壁，将供试品置遮光板边缘处，在明视距离（通常为 25 cm），手持容器颈部，轻轻旋转和翻转容器（但应避免产生气

本文作者系柯尔柏医药科技（上海）有限公司业务拓展经理。

泡),使药液中可能存在的可见异物悬浮,分别在黑色和白色背景下目视检查,重复观察。对于供试品装量每支(瓶)在10 ml及10 ml以下的,每次检查可手持2支(瓶)。

7. 检查判定:由受过培训的人员做出接受或拒绝产品质量的决定。

如果药品的目标市场为美国和欧洲,则需要参考美国药典(United States Pharmacopoeia,简称USP)和欧洲药典(European Pharmacopoeia,简称EP)。其中USP 790章节对于注射剂可见异物的检验方法有详细的描述,同中国药典要求大致相同,只是在细节上稍有区别,如检验时间和推荐的检验照明强度等。

实际检验过程中面临的挑战

基于实验室的实际空间和中国药典的要求,在制定检验标准时,制药企业往往会选择灯检法。在研发阶段,这种人工检验方法对于绝大多数药品质量控制是行之有效的,它的限制和弊端也很少,因此它也被称为检验的“黄金准则”。然而到了商业化生产阶段,检验要求通常会发生变化,如企业对灯检速度的要求会大幅提高,需要改由机器进行全自动灯检。仅这一项要求的变化就会带来连锁反应,引发在研发阶段不会遇到的人员、产能、厂房空间等诸多问题。

由于实验室采用的是在照明和背景板辅助下进行人工灯检的方法,由人眼收集信息、人脑进行判定,因此无法将信息全部转移到后续生产阶段所用的全自动灯检机上,由机器来进行检验数据的收集、保存和整理。虽然实验室人员进行了多年的检验工作,但除了对可能发生/发现的缺陷类别的总结外,他们的其他努力成果都会因检验方法的转移而被清空。不仅如此,全自动灯检机的配方开发——检验参数的设定还须从零开始。众所周知,

一个完善配方(此处特指药厂需求的检出率和误剔率)的开发需要长时间的优化。因此,此时制药企业面临的风险有:

1. 损失多年研发中关于检验资源的数据资料;

2. 商业化生产中检验配方的开发、调试和优化会带来较高的时间成本;质量控制的风险随之升高,生产成本也将增加(如由于误剔与人工复检带来的成本)。

再加上企业对灯检机操作人员的要求高且招工难,培训成本和培训频次高,人员的流动性高,人工灯检的速度难以匹配产线速度……如此诸多问题使得制药企业没有办法直接将实验室的检验技术转移至商业化生产线上。

适用于实验室的全自动检验设备

如果在制定研发检验方法时就采用适用于实验室的全自动检验设备,就可为后续技术转移提供更好的技术支持。由柯尔柏最新研发的EVE就是这样一款适用于实验室测试环境,且可移动、灵活的检验装置,它能对不同容器的产品进行检验。这款设备与商业生产线上应用的全自动检验设备在检验方式及条件方面都极其相似,它对商业生产设备的工作方式进行了模拟,拥有14个不同旋转速度的自动检测机摄像检验工位。其具体的检验机制如下:

1. 检查法:全自动检验法;基于光散射法,高于药典对光散色法的要求。

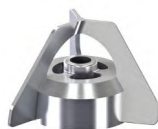
2. 检验项目:可见异物。

3. 检验装置:实验室装置EVE

(1) 光源:LED照明,包括多角度线性的面板立式照明,配有偏振光技术及柯尔柏专利的气泡识别BUBBLE-X技术进行照明;光照度可按灯检法进行设定,亦可高于灯检法的照明要求,

INNOVATE MAGNETIC TECHNOLOGY SINCE 1993

近30年专注磁力搅拌的研发及生产,拥有专业的技术研发团队,完美的产品质量,针对不同的工况可以提供精准有效的搅拌产品及技术服务,同时在国内拥有专门的售前售后人员为客户提供一流的服务保障。



CONTACT US

SEDNA CHINA OFFICE

Tel.: 0532-6776-9113

E-Mail: sednaeng_china@163.com

Web: WWW.SEDNAENG.COM

Add. 山东省 青岛市 城阳区 正阳路 151号



SEDNA ENG
INNOVATIVE TECHNOLOGY SINCE 1993



EVE 小巧灵活，适用于实验室的全自动检验

其提供的更强的照明可以增加不同缺陷的检出率。

(2) 背景：可以按检验要求及缺陷类别设置白色、黑色及灰色背景等不同颜色检验背景，用于增加可见异物同背景色的对比度，增加检出率。

4. 检查人员条件：由受过培训的人员决定接受或拒绝产品的质量。

5. 检验时长：单次检验时间<1 s。

6. 检查操作：人工将待检品放入 EVE 中，启动设备即可进行全自动检验。

7. 检查判定：经过成像分析，由设备按设定的标准进行判定。

EVE 可以使制药企业在不到 1 m² 的空间内，以全自动灯检的方式完成新产品的各种测试。这种解决方案同灯检法相比，不仅

提高了缺陷品检出率，而且还能帮助制药企业在药品研发过程中利用相机拍摄的缺陷品图片评估产品缺陷特征，并在早期阶段验证产品和生产环境的相关机器参数，为后续商业化检验方法的技术转移提供支持。商业化生产所需的相关信息包括：预旋转时间设定与验证、照明强度的设定与验证、相机角度的设定与验证以及缺陷在检验图片上的成像特征等。对于以上技术参数，制药企业均可以在药品研发阶段就通过 EVE 进行设定、验证和确认，从而在执行检验方法转移时做到游刃有余，后期验证的工作量由此得到了大幅减少。EVE 还具有另外一个特点：兼容各种容器——无论是安瓿瓶、西林瓶还是卡式瓶或注射器，在 EVE 上都能通过简单的几个步骤，徒手进行模具更换，

从而快速实现不同产品的检验。

最重要的是，可以在药品研发阶段使用 EVE 配有的相机采集图像数据，药品外观及可见异物缺陷的特征等都可以被存储。操作员可在此实验室装置上直接进行成像配方的设定，总结成像检验上的优点和限制，对于商业化生产的检验结果和限制有初步的预期。在后期进行商业化生产时，检验配方可以从 EVE 直接导入到生产线的全自动灯检机，在优化和验证后，就可以达到生产条件，从而快速完成检验技术的转移，节省药品上市时间。另外，EVE 还可通过深度学习训练，不断优化现有检验结果，在提高缺陷检出率的同时降低产品的误剔率，为制药企业显著节约成本。

总结

制药企业在药品的研发阶段，就应考虑和规划如何进行更完整的技术数据保存，以便后期进行商业化生产时能充分利用研发时的数据和方法，快速实现技术转移。采用先进的实验室装置不仅能大幅提高效率，而且能确保数据完整性，成功实现可见异物检验方法的技术转移，达到快速上市、降本增效的目的。 ●