

# 注射剂可见异物之烦恼

## Troubles With Visible Particles In Injection

你能看见我吗？

A hand wearing a blue nitrile glove holds a small, clear glass vial containing a blue liquid. The vial is held up to the light, and a question mark is superimposed above it, suggesting a check for visible particles. The background is a dark, gradient blue.

陈洪，苑东生物

Hong Chen, Easton Pharma

September 17 2020



# 国家药品监督管理局

National Medical Products Administration



中国药品监管



中国药闻



中国药监



化妆品监管



邮箱



政务信息

请输入关键字

2020年5月12日

## 国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告 (2020年第62号)



NMPA CDE

### 国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA  
CENTRE OF DRUG EVALUATION, NMPA

此页面上的内容需要较新版本的 Adobe Flash Player。



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

2020年5月14日

### 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告（2020年第2号）

# 辅料

- ▶ 注射剂中辅料种类和用量通常应与参比制剂（RLD）相同。
- ▶ 辅料的用量相同Q1是指仿制药辅料用量Q2为参比制剂相应辅料用量的95%—105%。
- ▶ 如附带专用溶剂，应与参比制剂的专用溶剂处方一致。
- ▶ 申请人可以提交与参比制剂**抑菌剂、缓冲剂、pH调节剂、抗氧化剂、金属离子络合剂**不同的处方，但需标注不同之处，阐述选择的理由，并研究证明上述不同不影响所申请产品的安全性和有效性。
- ▶ 辅料的浓度或用量需符合FDA IID 数据库限度要求，或提供充分依据。

# 原辅包质量控制技术要求

## (一) 原料药

制剂生产商需结合原料药生产工艺，**根据现有**指导原则和相关文件（含《关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知》国食药监注〔**2008**〕**7号**）对原料药的质量进行充分研究与评估，

必要时**修订**有关物质检查方法，

**增加**溶液澄清度与颜色、**溶剂残留**、**细菌内毒素**、微生物限度等检查，并提供相关的验证资料，以满足注射剂工艺和质量的控制要求；

同时**需关注对元素杂质和致突变杂质**的研究和评估

# 制剂质量研究与控制技术要求

注射剂的 **CQA** 包括但不限于以下研究：

- ▶ 性状、鉴别、复溶时间、分散时间、粒径分布
- ▶ 复溶溶液性状、溶液澄清度、溶液颜色、渗透压/渗透压比
- ▶ pH值/酸碱度、水分、装量、装量/重量差异、含量均匀度
- ▶ **可见异物、不溶性微粒**、细菌内毒素、无菌
- ▶ **元素杂质、致突变杂质、残留溶剂、有关物质**（异构体）
- ▶ 原料药晶型/粒度、含量等。

# Contents 内容

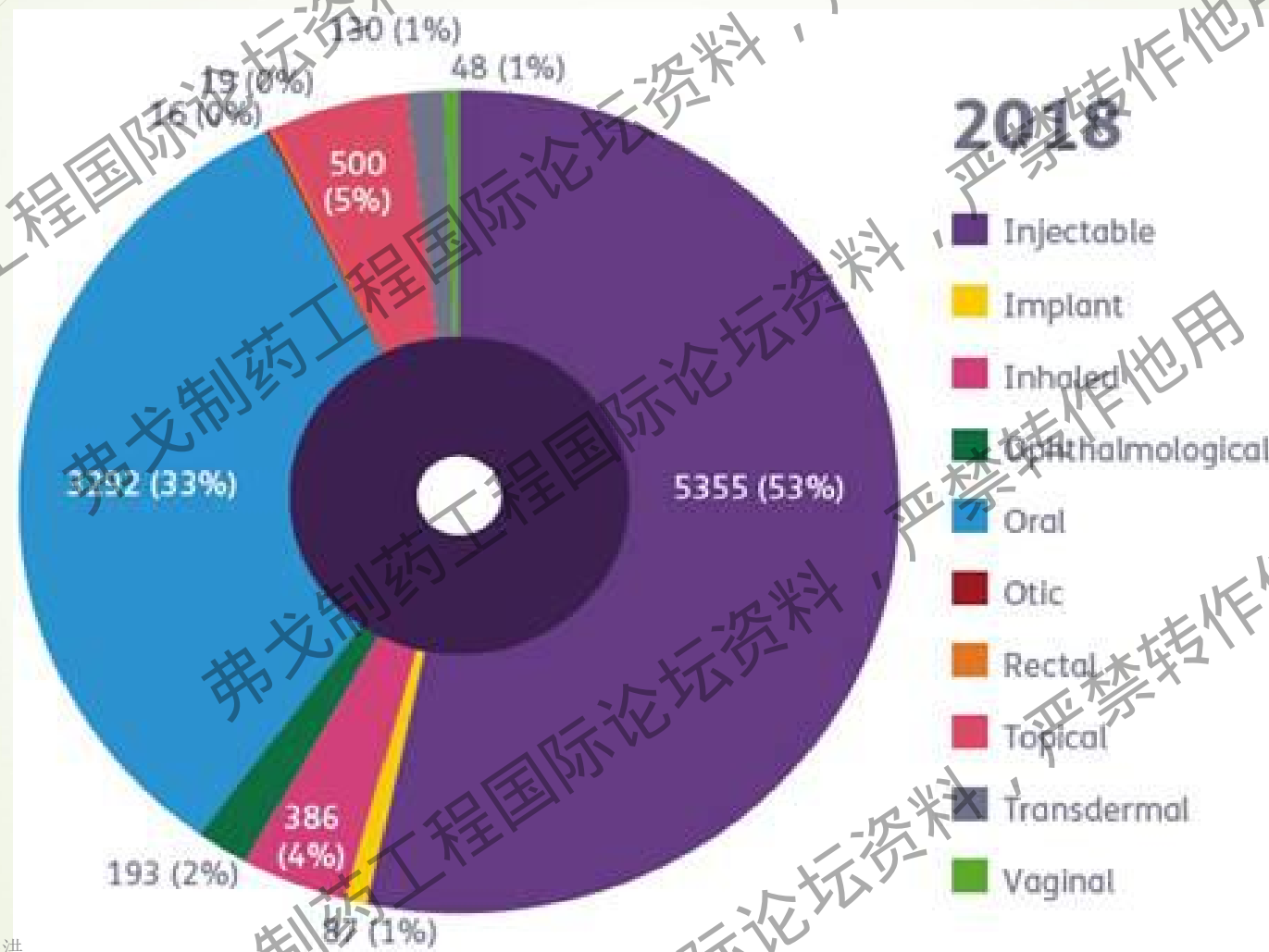
- Worries from Regulatory Agencies 监管机构  
的烦恼
- Confusion in the injection industry 注射剂行业之困  
惑
- Uncertainty in the R&D process 研发过程的不确定  
性
- Why It make my headache? 为什么会使我头大?
- What should we do? 我们怎么办?

# 注射剂市场

- 中国市场
  - 95% 是仿制药，化药中销售额57% 是注射剂
- 美国市场
  - 2018-2019年FDA批的药中，90%以上是仿制药
  - 2019年85%的处方是仿制药
  - **60%市场短缺药是注射剂**
  - **2017-18年新药研发53%是注射剂给药**

# 给药途径之分布, 2017-18

## Distribution of Route of Administration, 2017-18



陈洪

[详情请参阅Citeline®中的 Pharmaprojects®]



# 基本事实

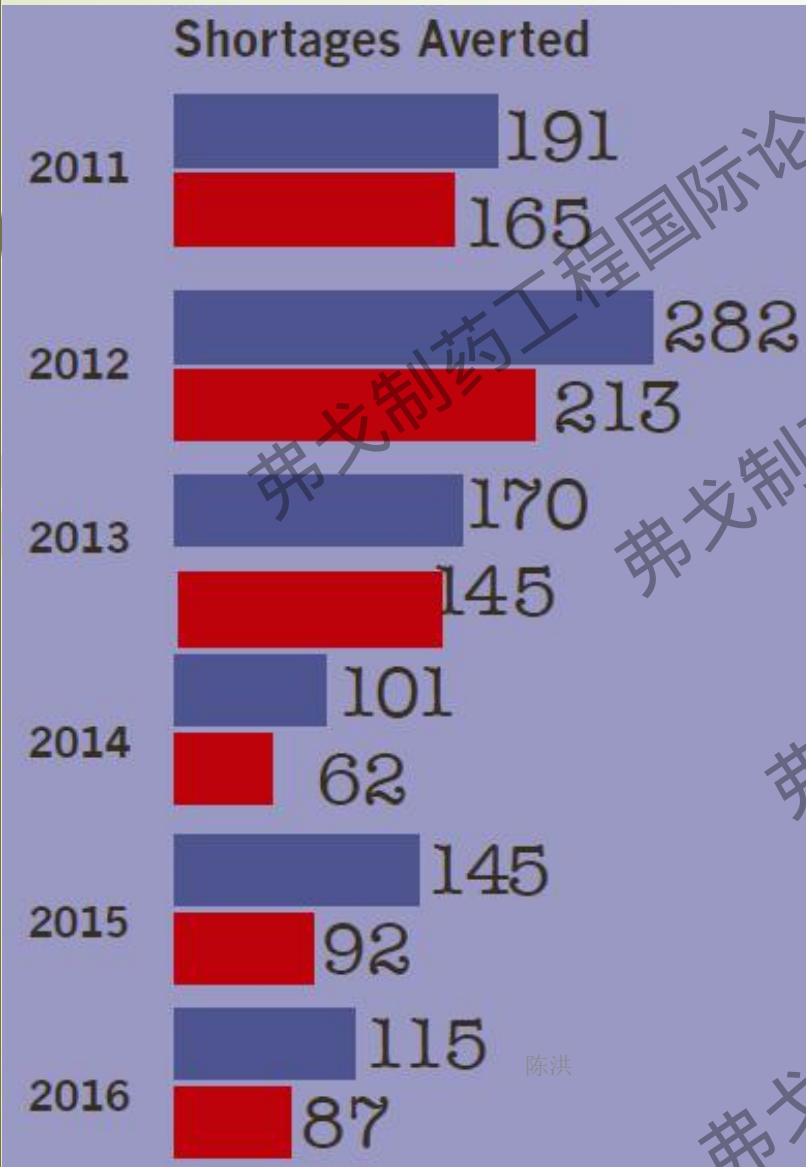
- 注射剂可分为溶液型、注射用无菌粉末、注射用浓溶液以及乳剂、混悬剂、注射用油溶液、注射用微球、胶束、纳米粒、脂质体等特殊类型载药系统的注射剂
- 采用最终灭菌工艺的为终端灭菌产品；部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品
- 无菌药品质量保证的重点在于
  - 微生物、细菌内毒素和
  - 微粒的污染控制，
  - 同时也需要关注混淆和交叉污染。

# 为什么注射剂是FDA短缺药品的常客？

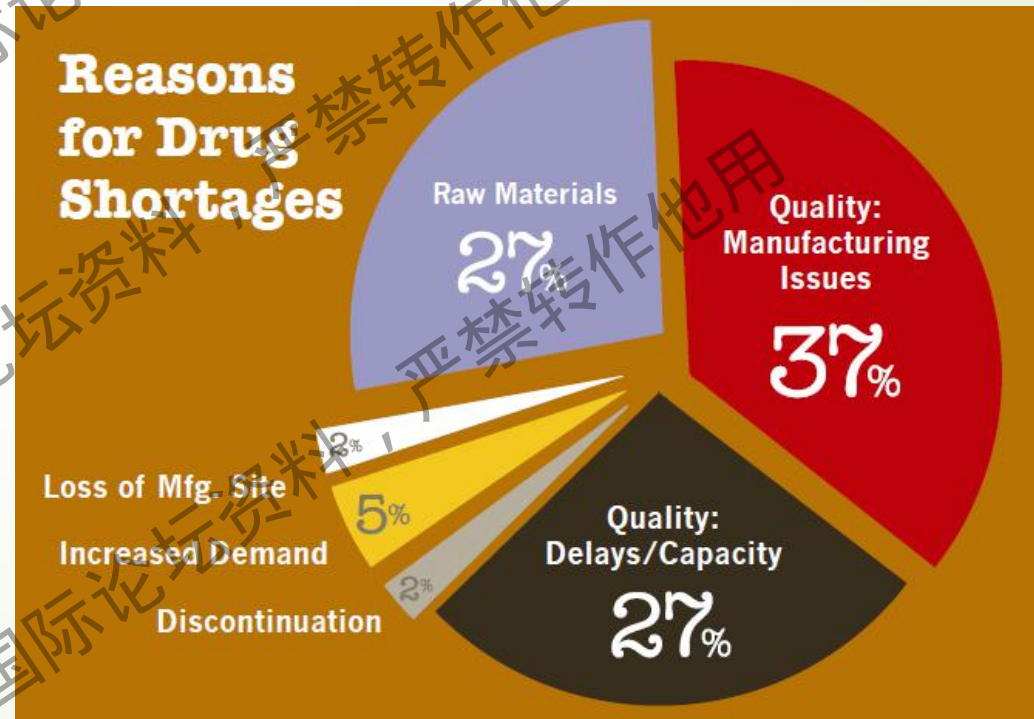
- 注射剂是高风险产品，因为直接注射到血液中
- 无菌注射产品非常困难
- FDA对可能导致污染的工厂问题几乎没有容忍度。
- FDA has found **serious enough problems** at 全球大厂 **Hospira, Mylan and Teva sterile injectables plants** leading them to **suspend operations** 关门
- FDA药品短缺清单每周更新：高达67%的短缺产品是注射剂

# 短缺品种大部分是注射剂

11



年份	短缺品种	注射剂品种	%注射剂
2018/4/2	103	69	67
2018/5/19	114	76	67
2020/3/23	145	85	59
2020/4/17	144	86	60



陈洪

# 近年国内外无菌GMP问题汇总案例分析

# 2017-2019中国GMP核查

## 2018年1-8月国家局药品检查缺陷项目汇总

企业名称	剂型	代表药品	检查目的	缺陷项目类别	缺陷内容
长春长生生物科技有限责任公司	生物制品	冻干人用狂犬病疫苗	飞行检查	数据可靠性 记录造假	企业编造生产记录和产品检验记录，随意变更工艺参数和设备:小罐发酵改成大的
武汉五景药业有限公司	滴眼液	硝酸毛果芸香碱滴眼液、色甘酸钠滴眼液	药品检查计划	质量管理	色甘酸钠滴眼液品种生产、质量控制与药品GMP要求有严重偏离，记录存在真实性问题，质量体系不能有效运行。
哈尔滨三联药业股份有限公司	注射剂	长春西汀注射剂、格丙酯系列产品	药品检查计划	生产工艺	注射用长春西汀处方与注册工艺中辅料用量不一致。注射用长春西汀（规格：30mg）现行工艺与注册工艺相比，在配制、除菌过滤、冻干工艺方面存在不一致。
山东康宁药业有限公司	注射剂	格丙酯氯化钠注射液	跟踪检查	验证管理	山东康宁药业有限公司验证管理存在系统性缺陷，从车间灌装罐、灌装机等设备未按规定进行再验证，最近一次验证时间2013年6月；格丙酯氯化钠注射液工艺验证仅提供1批产品的验证数据，灭菌设备验证不符合要求。对重大偏差的调查不符合要求，未制定纠正预防措施。批生产记录不完整，关键设备不使用日志。
昆明制药集团股份有限公司	注射剂	硫酸庆大注射液	跟踪检查	工艺处方	产品硫酸庆大注射液擅自变更灭菌工艺参数，应100℃灭菌的产品于2014年9月起将灭菌温度调整为121℃，2015年12月起又将灭菌温度调整为115℃。
				供应商管理	更换原料供应商未进行变更控制，直接作为新增供应商。

# 可见异物违规返工问题

- 2018年7月3日武汉五景药业
- 该企业色甘酸钠滴眼液品种生产、质量控制与药品GMP要求有严重偏离，记录存在真实性问题，质量体系不能有效运行。
- 该企业存在违规返工问题，色甘酸钠滴眼液（批号17010403）成品货位卡上用铅笔记录“生产部2017年5月23日拖走返工”。企业对重新自检时**可见异物不符合规定的2批色甘酸钠滴眼液（16120406、17010403）**进行了返工，
- 涉及开盒、撕签、灯检、包装工序，未充分调查可见异物不合格原因，
- 未充分评估返工过程对产品质量产生的影响，仅记录重新灯检、包装工序，但无产品出库、开盒、撕签记录。

# 近几年市场抽检-结果 可见异物

- ▶ 2016年3月，安徽省食药监局公布，有27批次药品不合格，其中硫酸庆大霉素注射液等3批次“**可见异物**”
- ▶ 2018/9 海南卓泰制药有限公司、太极集团四川太极制药有限公司生产的3批次紫杉醇注射液，**发现可见异物**；
- ▶ 2019/7/20，安徽食药监品局公告显示，在抽检的不合格药品中，16个批次注射液发现“**可见异物**”。
- ▶ 2019/7/28，江西食药监局发布公告，51个批次注射液“**可见异物**”不合格；
- ▶ 2019/10 必康制药新沂集团控股有限公司、天津金耀集团，湖北天药药业股份有限公司生产的3批次地塞米松磷酸钠注射液不符合规定，有关物质、**可见异物**。
- ▶ 2019海南惠普森 医药生物技术有限公司生产的1批次藻酸双酯钠注射液不符合**可见异物**
- ▶ 2019 郑州卓峰制药有限公司，不合格品种为“肌苷注射液（5批次）”与“塞米松磷酸钠注射液（3批次）不合格项目均为“**可见异物**”

## 2020/8月20日，国家药监局发布了关于25批次药品不符合规定的通告

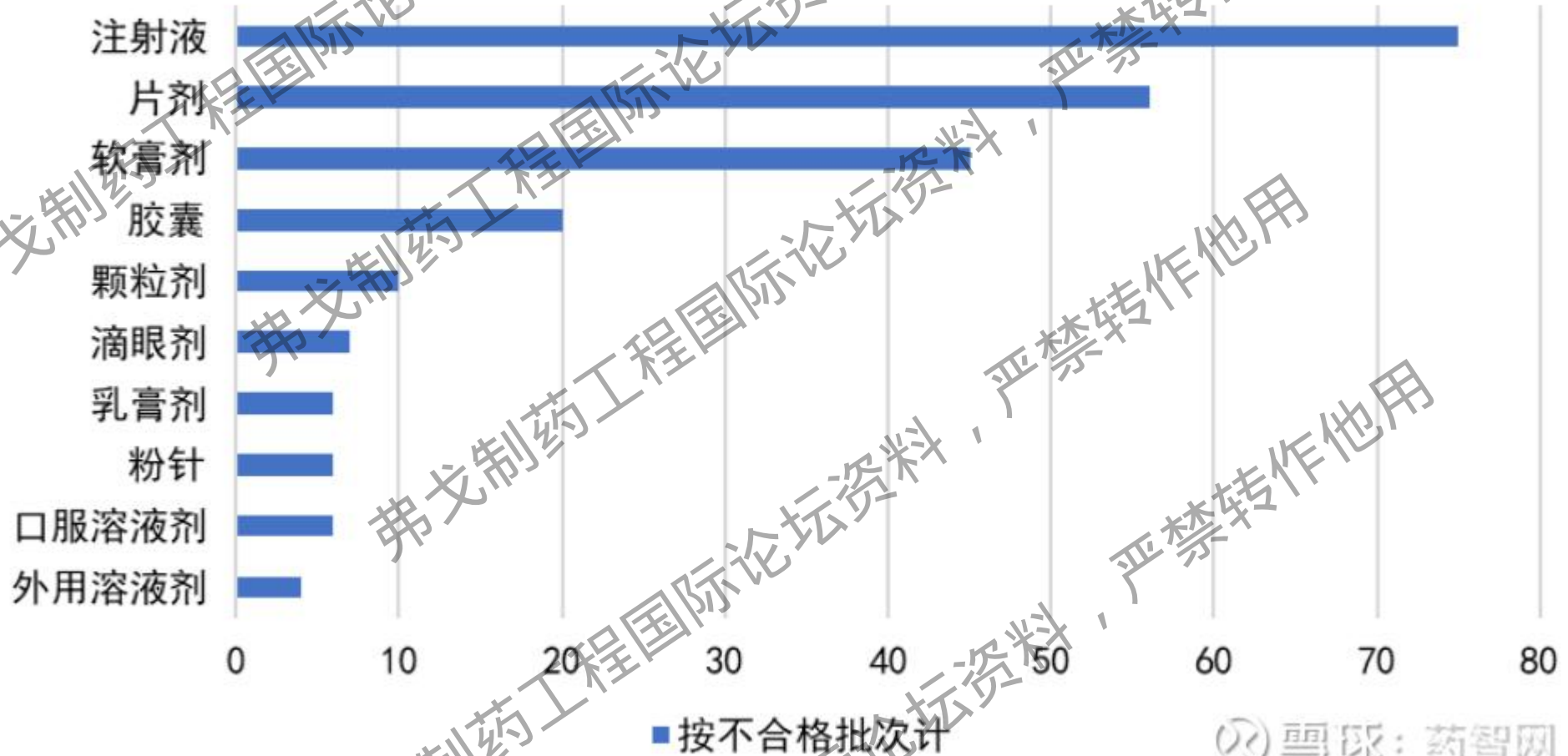
- 经上海市食品药品检验所检验，
- 标示为河南天致药业有限公司生产的1批次奥扎格雷钠注射液不符合规定，不符合规定项目为**可见异物**；
- 标示为山东罗欣药业集团股份有限公司、海南倍特药业有限公司、海南惠普森医药生物技术有限公司生产的3批次注射用奥扎格雷钠不符合规定，不符合规定项目为**可见异物**。



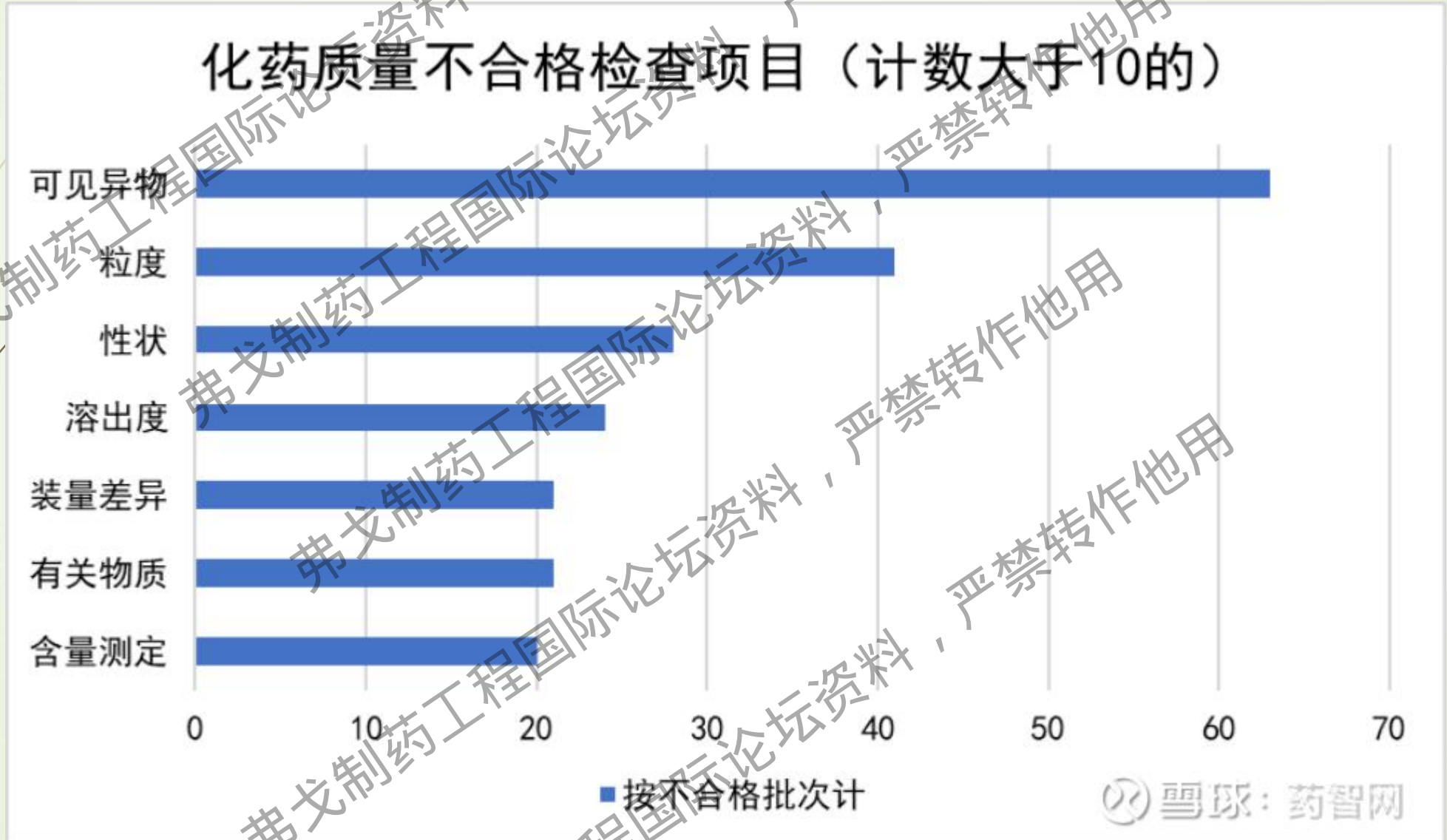
# 2019市场抽检

17

## 化药质量不合格剂型TOP10



# 2019市场抽检



# 由于收到FDA警告信件而关闭注射工厂的例子

- ➔ **Teva & Pfizer**
- ➔ May 2017 Teva Pharmaceutical is reportedly closing its sterile injectables plant in Godollo, Hungary and **500 workers** could lose their jobs. The generics-maker is slated to **close or sell** the facility by the end of 2018
- ➔ **2019-1-14 Pfizer's** decision to **close** its legacy **Hospira plants** in Aurangabad and Irungattukottai, India, may have come as a surprise to employees, but the loss of about **1,700 jobs**

# Hospira 无菌缺陷案例

## 几种无菌注射产品中存在可见颗粒

### *Vancomycin Hydrochloride for Injection* 盐酸万古霉素注射液

- 12/31/2015 , 1/11/2016 , 2/24 and 4/15/2016 : complaints of **particulate matter**, also confirmed to be cardboard, in other vials of the same lot without taking any further action
- 2015年12月31日 , 2016年1月11日 , 2016年2月24日和2016年4月15日 : 在同一批次的其他小瓶中 , 也已确认是纸板的颗粒物投诉 , 未采取任何进一步行动

# 几种无菌注射产品中存在可见颗粒

- **Vancomycin Hydrochloride for Injection 盐酸万古霉素注射液**
- The presence of multiple **foreign particulates** in your products is unacceptable. Extrinsic contaminants, such as cardboard, pose a significant risk to patients and indicate that your process for manufacturing sterile injectable products is out of control.
- 产品中存在**多种异物**是不可接受的。
- **外来污染物**（例如纸板）对患者构成重大风险，
- 表明您生产无菌注射产品的过程已失控。

# 可见颗粒

## **Ketorolac Tromethamine Injection 酮咯酸三甲胺注射液**

- ▶ September 16, 2015, you received a complaint about **particulate matter**, then found that 190 out of (b)(4) your retention samples from this lot also contained **visible particulates**. you failed to determine the specific **identity and source of the particles**
- ▶ **2015年9月16日，您收到有关颗粒物的投诉，**
- ▶ **然后发现该批次的留样品中有190个有可见颗粒。**
- ▶ **您无法确定颗粒是什么和来源**

# 可见颗粒

- **Ketorolac Tromethamine Injection 酮咯酸三甲胺注射液**
- You did not conduct a comprehensive assessment of the **particulate matter** observed in the distributed vials and retention samples, including its specific identity and whether other lots were affected. You failed to provide either a scientific rationale for the conclusions you reached in your investigations or information on the methodologies used during your testing.
- 您没有对放行和留样的注射剂瓶中观察到的颗粒物进行全面评估，
- 包括**颗粒是什么**以及其他批次是否受到影响。
- 您没有为调查中得出的结论提供科学依据，
- 也没有提供有关测试中使用的方法的信息。

## 回应这封信，请提供下面的文件

- 您对酮咯酸三甲胺注射液30 mg / mL，批次46205DD中观察到的颗粒不进行化学分析的理由，并采取适当的措施以防止再次发生； your rationale for not conducting chemical analysis of the particulates observed in ketorolac tromethamine injection, 30 mg/mL, lot 46205DD, and implementing appropriate actions to prevent recurrence of this event;
- 更新对颗粒物污染事件的根本原因分析以及纠正措施和预防措施（CAPA）计划： updates on **your root cause** analysis of the particle contamination events and your corrective action and preventive action (CAPA) plan;
- 对在有效期内（收到一个或多个微粒物质投诉的所有无菌药品）所有放行批次的保留样品中微粒的性质和程度进行评估； an evaluation of the nature and extent of particulates present in retain samples for all distributed lots of your sterile drug products that remain within expiry and for which you have received one or more complaints of particulate matter;



## 回应这封信，请提供下面的文件

- 对在生产过程中发现含有内在或外在微粒物质但随后放行的所有批次的评估；an evaluation of any lots that were found to contain **intrinsic or extrinsic particulate** matter during manufacturing but were subsequently released;
- 以及您提议针对仍在市场上的问题产品采取的纠正措施and the corrective actions you propose to initiate against compromised products that remain on the market.

# Analysis of sterile drug product recalls 2010–2017

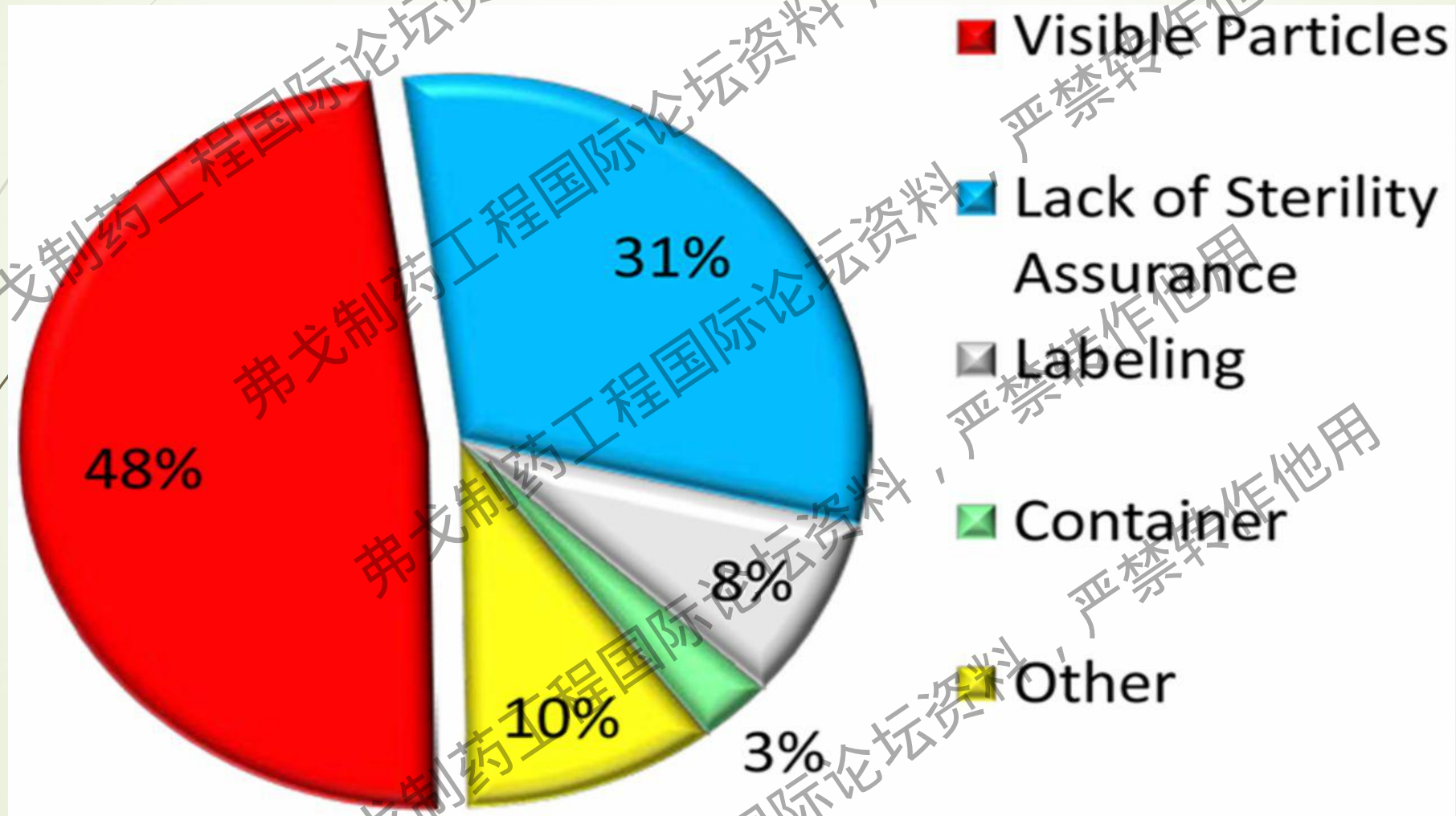


Figure 1. FDA recall notices for **particles in injectable drug** products, 2010-2017. Prepared from the FDA Recall and Safety Alerts Archive, [www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm](http://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm), accessed March 13, 2018.



## A citizen petition was submitted relating to this issue in 2015 to FDA

- ▶ The petition states “(FDA) **cGMP regulations do not specifically** address the subject of visible particulate matter in parenteral drug products.
- ▶ But FDA incorporates, by reference, **official compendial** methods and standards, including USP <790>, into its regulations **governing the quality** of pharmaceutical products and ingredients.
- ▶ The language of the FDCA and the associated regulations dictate that FDA accept the **compendial methods as sufficient** for validation, sampling, testing, and other cGMP purposes.”
- ▶ 请愿书继续描述了尽管符合USP的“基本上没有”标准，仍发布FDA 483 可见颗粒物的**观察结果observations**。结果，许多制药公司不得不从市场上召回非肠胃药品，即使这些产品“基本上没有”可见颗粒并且对患者造成伤害的风险被评估为低。

# Contents 内容

- **Worries from Regulatory Agencies** 监管机构的烦恼
- **Confusion in the injection industry** 注射剂行业之困惑
- **Uncertainty in the R&D process** 研发过程的不确定性
- **Why It make my headache?** 为什么会使我头大？
- **What should we do?** 我们怎么办？

# 不忘初心

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

# History of Compendial Inspection Standards

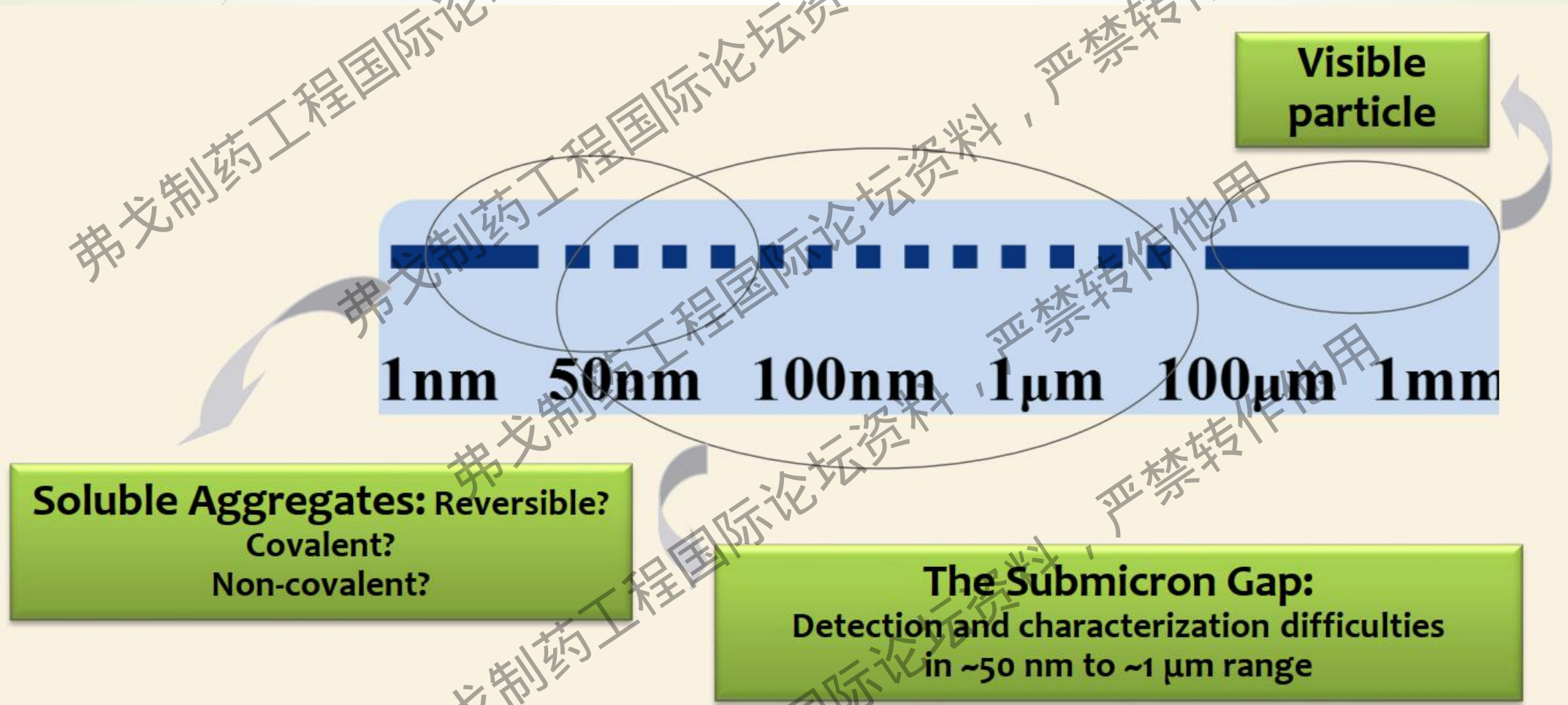
- 1915, The requirement for injections to be “**true solutions**” appeared in *USP IX* in
- 1936 the first appearance of “**solution clarity**” for parenterals occurred in *NF IV*
- Readily detectable matter when visually inspected 显而易见的可见异物
- 简单的, 快速的, 肉眼可以识别的, 生产过程中由设备, 包材, 污染, 产品不溶颗粒

# 各个国家药典都出招-首先把名字搞清楚

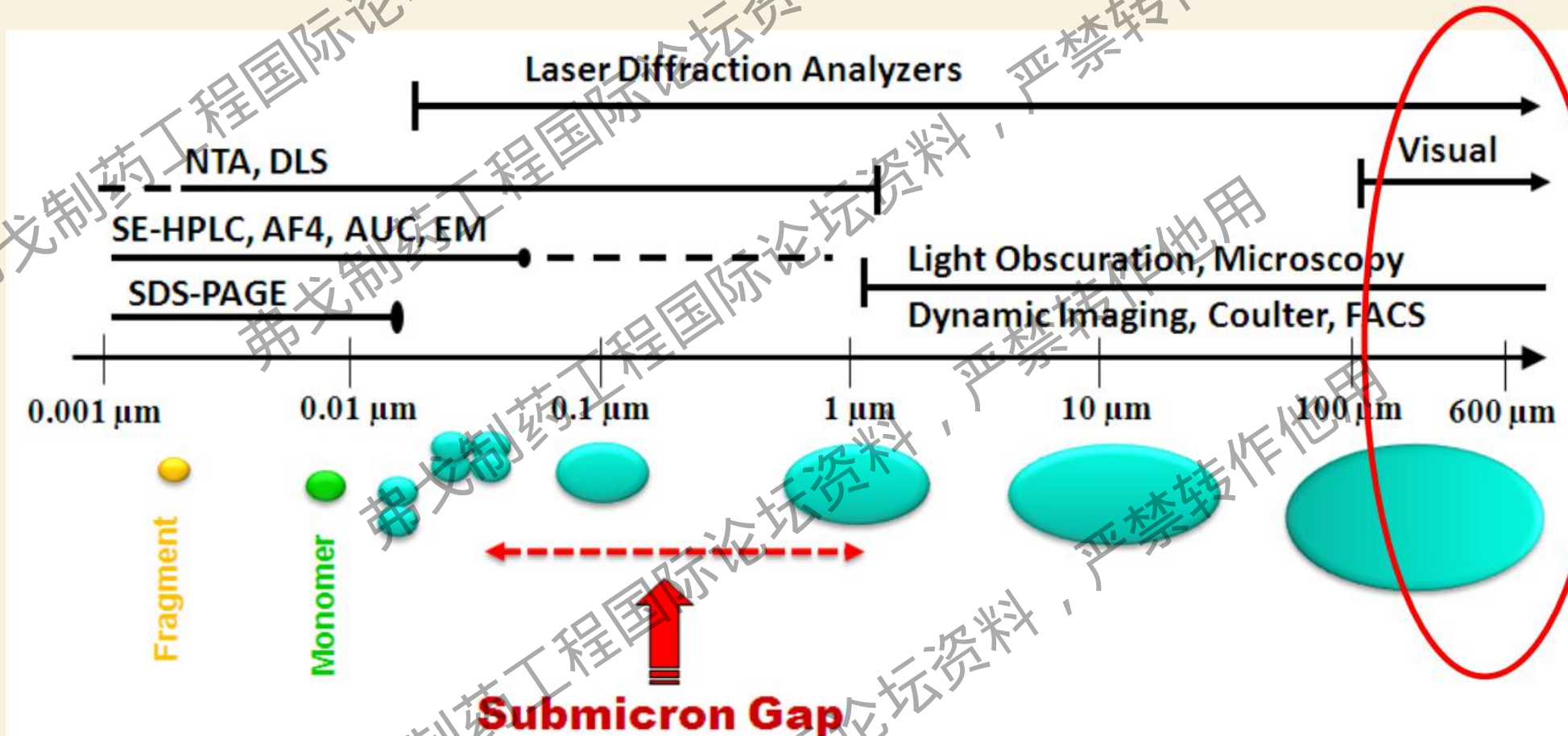
- 中国：可见**异物**目视下可以观察到的不溶性物质，其粒径通常**大于50 $\mu\text{m}$**
- **USP**：**VISIBLE PARTICULATES**可见微粒：Particulate matter is defined in *Particulate Matter in Injections* USP (788) as extraneous mobile undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in solutions. Examples of such particulate matter include, but are not limited to, fibers, glass, metal, elastomeric materials, and precipitates除气泡外，溶液中**意外存在的多余的移动性**未溶解颗粒。这种颗粒物质的例子包括但不限于纤维，玻璃，金属，弹性体材料和沉淀物
- **EP/WHO**：**PARTICULATE CONTAMINATION**: **VISIBLE PARTICLES**颗粒污染：可见颗粒  
溶液中无意中存在的，气泡以外的多余的，可移动的未溶解颗粒组成。该测试旨在提供一种简单的程序，以可视方式评估有关可见颗粒的肠胃外溶液的质量。
- JP **Foreign Insoluble Matter** Test for Injections注射剂外来不溶物测试



# 对看不见的颗粒称为- subvisible particle 亚可见颗粒



# 亚可见颗粒仪器方法



# limits on the amount of subvisible particles WHO, ChP, USP, JP, EP

	LVI\ Sample >100ml	Number of units to be tested	SVI\ Sample <100ml	Number of units to be tested
<b>USP</b>	<25/ml @10 $\mu$ m <3/ml @25 $\mu$ m	Test individual containers using appropriate sampling plan	6,000/ container @ 10 $\mu$ m 600/ container @ 25 $\mu$ m	Test 25 ml of pooled sample, min 10 containers if <25 ml each
<b>JP</b>	<25/ml @10 $\mu$ m <3/ml @25 $\mu$ m	Test individual containers using appropriate sampling plan	6,000/ container @ 10 $\mu$ m 600/ container @ 25 $\mu$ m	Test 25 ml of pooled sample, min 10 containers if <25 ml each
<b>EP</b>	<25/ml @10 $\mu$ m	Test individual containers using appropriate sampling plan	6,000/ container @ 10 $\mu$ m 600/ container @ 25 $\mu$ m	Test 25 ml of pooled sample, min 10 containers if <25 ml each

# 注射剂行业18 篇文章表达自己之困惑

## ► EBE Visible Particle group

- Focus group comprised of members from EU/US Biopharma practitioners

- Ongoing discussion topics include:

- Building awareness for visible particle specifications in DP

- Particle size range for visual inspection (visibility)

- Particle characterization – What techniques and what extent to mitigate risk

- Automated visual inspection

## **A Biopharmaceutical Industry Perspective on the Control of Visible Particles in Biotechnology-Derived Injectable Drug Products**

Serge Mathonet, Hanns-Christian Mahler, Stefan T. Esswein, et al.

*PDA J Pharm Sci and Tech* **2016**, 70 392-408

# Improving Visual Inspection Practices

37

2015/2-2017/8/1 **USP <1790> 'Visual Inspection of Inject** offers a detailed explanation to USP <790> Visible Particulates

## 1. SCOPE

## 2. BACKGROUND

## 3. **TYPICAL INSPECTION PROCESS FLOW**

### 3.1 100% Inspection

### 3.2 Acceptance Sampling and Testing

### 3.3 Remediation and Alternative Practices

## 4. **INSPECTION LIFE-CYCLE**

### 4.1 Extrinsic, Intrinsic, or Inherent Particles

### 4.2 Prevention of Particulates

### 4.3 Particulate Removal by Component Washing

### 4.4 Trending

## 5. **INTERPRETATION OF INSPECTION RESULTS**

### 5.1 Defect Classification

### 5.2 Unique Product and Container Considerations

### 5.3 Alternate Inspection Strategies for Supplemental Testing

## 6. **INSPECTION METHODS AND TECHNOLOGIES**

### 6.1 Manual Visual Inspection

### 6.2 Semi-Automated Visual Inspection

### 6.3 Automated Visual Inspection

# Contents 内容

- **Worries from Regulatory Agencies** 监管机构的烦恼
- **Confusion in the injection industry** 注射剂行业之困惑
- **Uncertainty in the R&D process** 研发过程的不确定性
- **Why It make my headache?** 为什么会使我头大？
- **What should we do?** 我们怎么办？

# 微粒怎么来的？怎么现成的？

# 1. exogenous or “extrinsic” 外来的或“外在的”

- 对于制造过程而言，那些异物被认为是外来的或“外在的”。
- 这些包括
- 头发，与加工无关的纤维，淀粉，矿物质，昆虫部位以及类似的无机和有机材料。
- 外在材料是通常是一次性的，并且应该拒绝看到



## 2. SOURCES OF INTRINSIC PARTICULATES

### 内在微粒的来源

- **Process-related intrinsic particles** 生产过程相关的内在微粒
- 这些主要的产品接触材料可能包括不锈钢，密封件，垫圈，包装玻璃和弹性体，流体输送管和硅润滑剂。
- **product stability-related particles** 产品稳定性相关的颗粒
- 来自容器与容器的相互作用，药物配方的变化（不溶性降解产物）或随时间变化的温度敏感性。
- 与稳定性相关的内在微粒应在产品开发过程识别并解决。

## 内在微粒的来源-活性成分贡献

- **稳定性有关**的内在微粒的形成与活性成分有关。
- 例如，由于在药品生产过程中从**过滤介质**中提取了增塑剂，在水性制剂中出现了明显的混浊和颗粒。
- 活性成分中的金属含量有助于**有机金属盐**的形成，并且还可以观察到以沉淀的无机盐形式出现，在产品放置很长时间就开始起霜。
- 活性成分和相关的**降解产物**也可能相对不溶并且可能生长形成可见的颗粒。
- 必须对颗粒物质进行分析以确定其化学性质和可能的鉴定。

## 内在微粒的来源-活性成分贡献

- **稳定性有关**的内在微粒的形成与活性成分有关。
- **单体或单分子**可以通过化学过程结合在一起以形成二聚体，三聚体和低聚物。
- 在高浓度和/或饱和制剂中，尤其是对于**胶束药物**形成，当长时间放置制剂中含高浓度的这些物质时，它的溶解度会有变化。
- **大分子由于其固有的不溶性**，可能对溶液的完整性产生更大的影响，特别是如果活性药物为胶束制剂时。
- **多晶型物**是相同化学实体的独特晶体形式。尽管在均匀混合和过滤的溶液中很少见，但随着时间的流逝可能会形成相对稳定的多晶型物的小籽晶，尤其是在成核部位，例如容器表面缺陷

# 内在微粒的来源-包材可萃取物和可浸出物

- 可萃取物**Extractables** 代表所有可能起作用的材料,
- 可浸出物**leachables**代表包装成分与药物制剂之间接触时的实际贡献。
- 这些物质也可以促进亚可见和可见颗粒的形成。
- **玻璃容器**在pH 8时的腐蚀比在pH 4时的腐蚀大**25倍**。
- pH高于7的配方（尤其是使用高离子强度溶液）会促进玻璃内部表面的侵蚀，从而导致颗粒生成。
- 将**硅油**添加到预填充的玻璃注射器系统中，以增强用于塞子或柱塞插入及其在注射器针筒内运动的润滑性。
- **硅树脂**也可能来自用于流体传输的管道。

### 3. inherent particles固有颗粒

- includes solutions, suspensions, emulsions, and other drug delivery systems that are designed as particle assemblies (agglomerates, aggregates).
- 包括溶液，悬浮液，乳剂和其他设计为颗粒组件（附聚物，聚集体）的药物输送系统。
- 与产品配方相关的颗粒形成应在开发阶段进行研究，并在样品中进行稳定性测定以确定正常特征和可能发生的变化。
- 使用自动颗粒计数或图像分析 要完全表征与配方有关的固有颗粒，可能需要将其亚可见（对于~2 $\mu\text{m}$ 的粒径）和可见范围。
- 在生物制剂中，蛋白质颗粒可以被接受：被认为是固有的，并且当它们的存在可以被测量，表征和确定为临床特征的一部分时。

# 欧盟/美国包含蛋白质颗粒的生物产品示例

## Anakinra注射液（皮下）

- 溶液中的蛋白质可能会有少量的半透明至白色无定形颗粒，如果数量半透明至白色无定形颗粒给定注射器出现过多，请勿使用注射器。

## Etanercept injection 依那西普注射液（皮下）

- 溶液应该是透明的，至微乳白色，无色或浅黄色，可能含有少量半透明或白色的蛋白质颗粒。

## Denosumab injection 地诺单抗注射液（皮下）

- 该溶液可能包含痕量的半透明至白色蛋白质颗粒。如果溶液混浊或不透明，变色。请勿注入

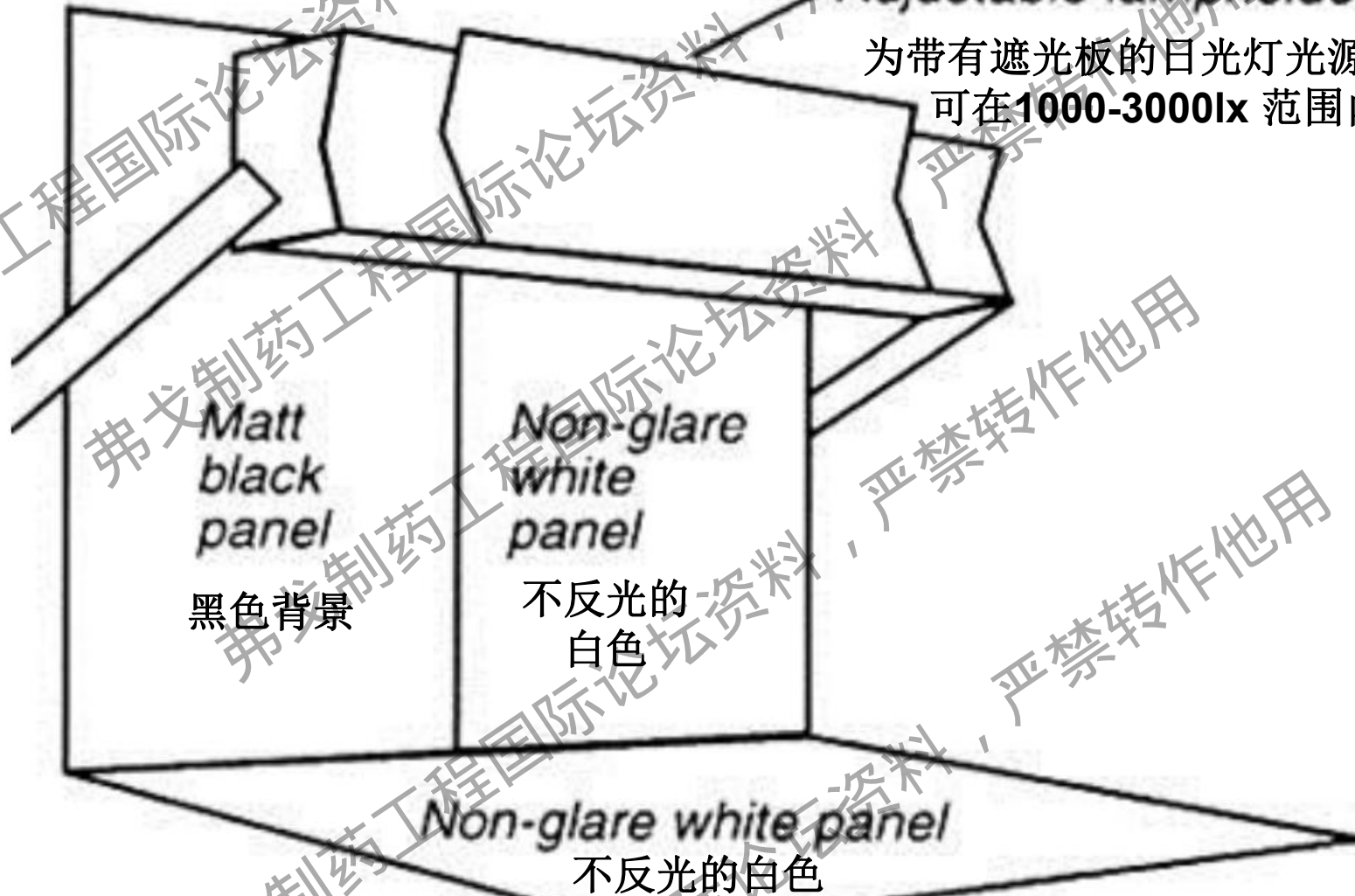
# Contents 内容

- **Worries from Regulatory Agencies** 监管机构的烦恼
- **Confusion in the injection industry** 注射剂行业之困惑
- **Uncertainty in the R&D process** 研发过程的不确定性
- **Why It make my headache?** 为什么会使我头大？
- **What should we do?** 我们怎么办？

# 灯检法-全世界肉眼

Adjustable lampholder

为带有遮光板的日光灯光源：光照度可在1000-3000lx 范围内调节





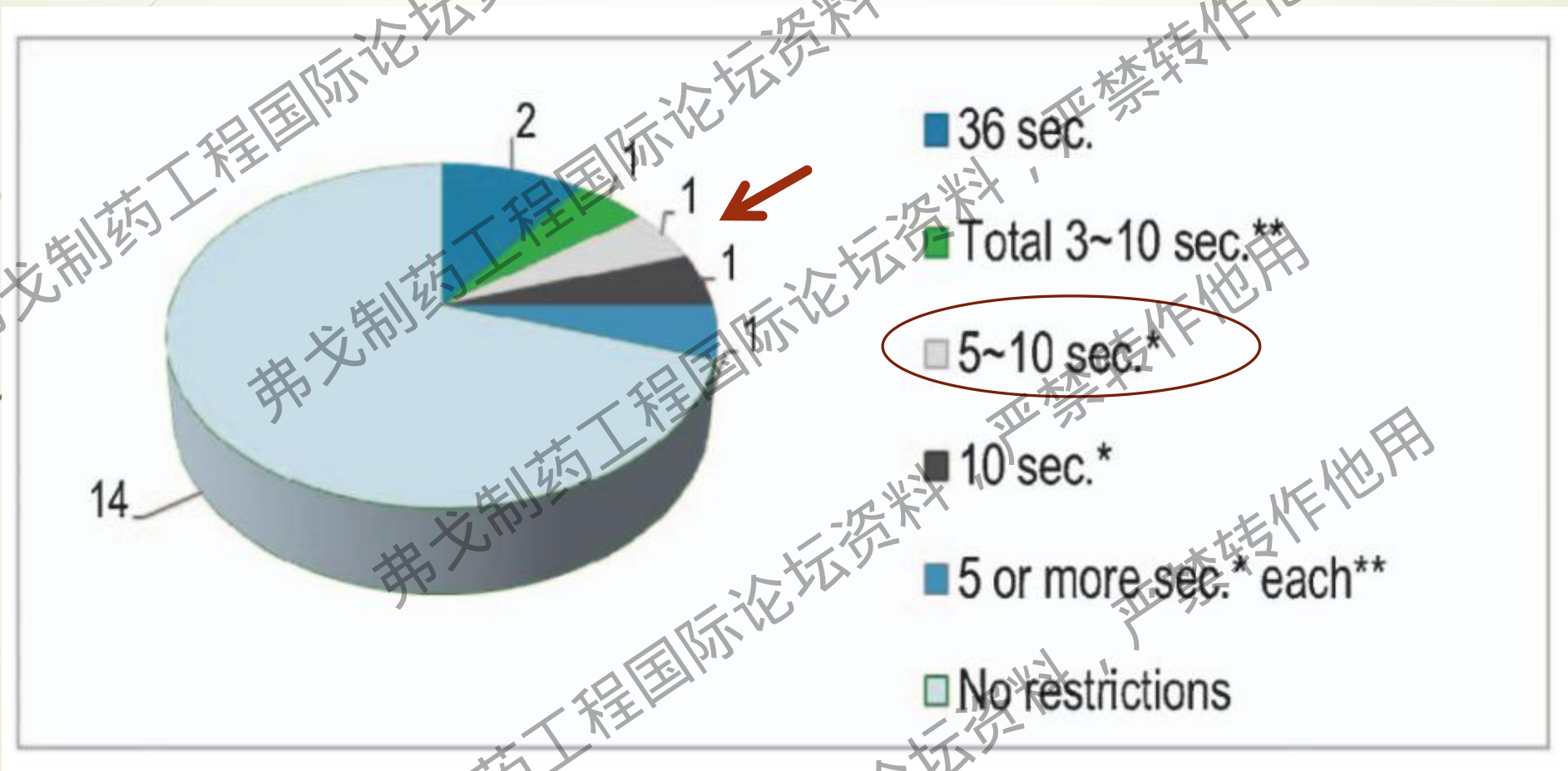
# 看见异物检查-全世界肉眼+仪器中国药典·

49

	EP	USP	JP	ChP	WHO
照度要求	2000-3500lx (透明塑料容器或棕色透明容器包装或有色供试品溶液8000-10000lx), 混悬型供试品溶液或乳状液应增加至4000lx	2000-3500lx (透明塑料容器或棕色透明容器包装或有色供试品溶液8000-10000lx), 混悬型供试品溶液或乳状液应增加至4000lx	2000-3500lx (透明塑料容器或棕色透明容器包装或有色供试品溶液8000-10000lx), 混悬型供试品溶液或乳状液应增加至4000lx	1000-1500lx (透明塑料容器或棕色透明容器包装或有色供试品溶液2000-3000lx), 混悬型供试品溶液或乳状液应增加至4000lx	2000 lux -3750 lux
检测时间	各5S	各5S	各5S	总时限20S	各5S
检测支数				20支	20支
检测方法	分别置黑色和白色背景下观察	分别置黑色和白色背景下观察	分别置黑色和白色背景下观察	分别置黑色和白色背景下观察	分别置黑色和白色背景下观察
判定标准	不得检出	AQL of 0.65% acceptance quality level	不得检出	静脉注射用: 20支中:若检出1支, 复测20支; 若检出2支, 则不合格。复测: 超出1支不符合规定。	如果在一个以上的容器中发现一个或多个颗粒。从注射粉中重新配制的溶液, 如果在两个以上的容器中发现颗粒, 则测试将失败。

# 真正的时间是多少？

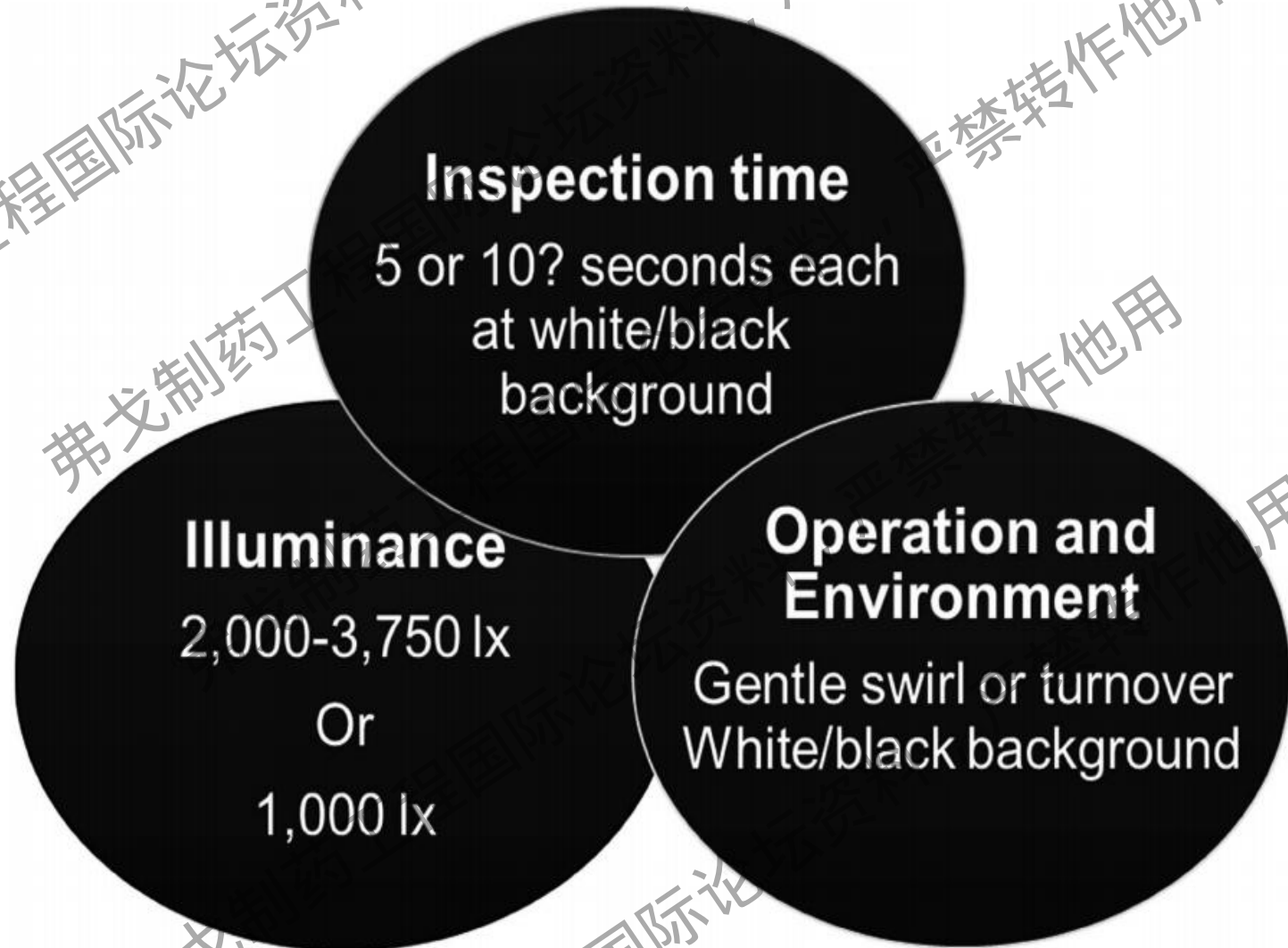
15个公司，20种情况



# 100%目视检查

- 全面的检查过程至关重要。这些其他质量属性的检查通常与颗粒检查同时进行
- 这些包括但不限于容器完整性缺陷，例如破裂，塞子放错位置或密封不完整，其中任何一种都可能损害产品的无菌性。
- 还可能检测到其他容器缺陷以及其他产品特性，例如填充水平，变色或澄清度，并且不合格的单元应予以剔除。
- 时间的增加可能有助于发现接近检测阈值的缺陷，但是Wolfe等人的研究表明。随着检查时间的增加，收益逐渐减少。

# 关键的3要素



# 中国结果判定-还是在显而易见的可见异物

- ▶ 供试品中不得检出金属屑、玻璃屑、长度超过2mm的纤维、
- ▶ 最大粒径超过2mm的块状物以及静置一定时间后轻轻旋转时肉眼可见的烟雾状微粒沉积物、无法计数的微粒群或摇不散的沉淀，以及在规定时间内较难计数的蛋白质絮状物等明显可见异物。
- ▶ 供试品中如检出点状物、2mm以下的短纤维和块状物等微细可见异物，生化药品或生物制品若检出半透明的小于约1mm的细小蛋白质絮状物或蛋白质颗粒等微细可见异物，除另有规定外

# 颗粒可看性-太小我看不见

- 对于人眼可以看见的粒子，没有单一尺寸的截断
- 利用2,000至3,000 lux之间的漫射照明，在包含在10 mL透明小瓶中的透明溶液中的
- 单个50  $\mu\text{m}$ 颗粒的样品probability of detection的检测概率(PoD) 仅略大于0%
- 对于直径为100  $\mu\text{m}$ 颗粒标准品，检测概率提高到大约40%，
- 可靠地检测单个可见颗粒的阈值[70%PoD]通常接近150  $\mu\text{m}$ ,
- 对于直径为200 $\mu\text{m}$ 及更大的颗粒才能超过95%

## 还是有5%的不确定性

- ▶ Due to probabilistic nature 概率性质 of detecting particles by visual inspection method, **without (zero) visible particles** is an unrealistic requirement for QC.
- ▶ **Even with significant development** work, the probability of a visible particle being present cannot be completely eliminated

# 颗粒可看性-太小我看不见

- 还有其他因素
- 容器（例如，尺寸大小和不透明度），
- 配方（例如，颜色和清晰度），
- 填充水平以及超出尺寸（例如颜色，形状和密度）的特征都会影响
- 可能针对特定产品和包装（预灌封）



# Contents 内容

- **Worries from Regulatory Agencies** 监管机构的烦恼
- **Confusion in the injection industry** 注射剂行业之困惑
- **Uncertainty in the R&D process** 研发过程的不确定性
- **Why It make my headache?** 为什么会使我头大？
- **What should we do?** 我们怎么办？

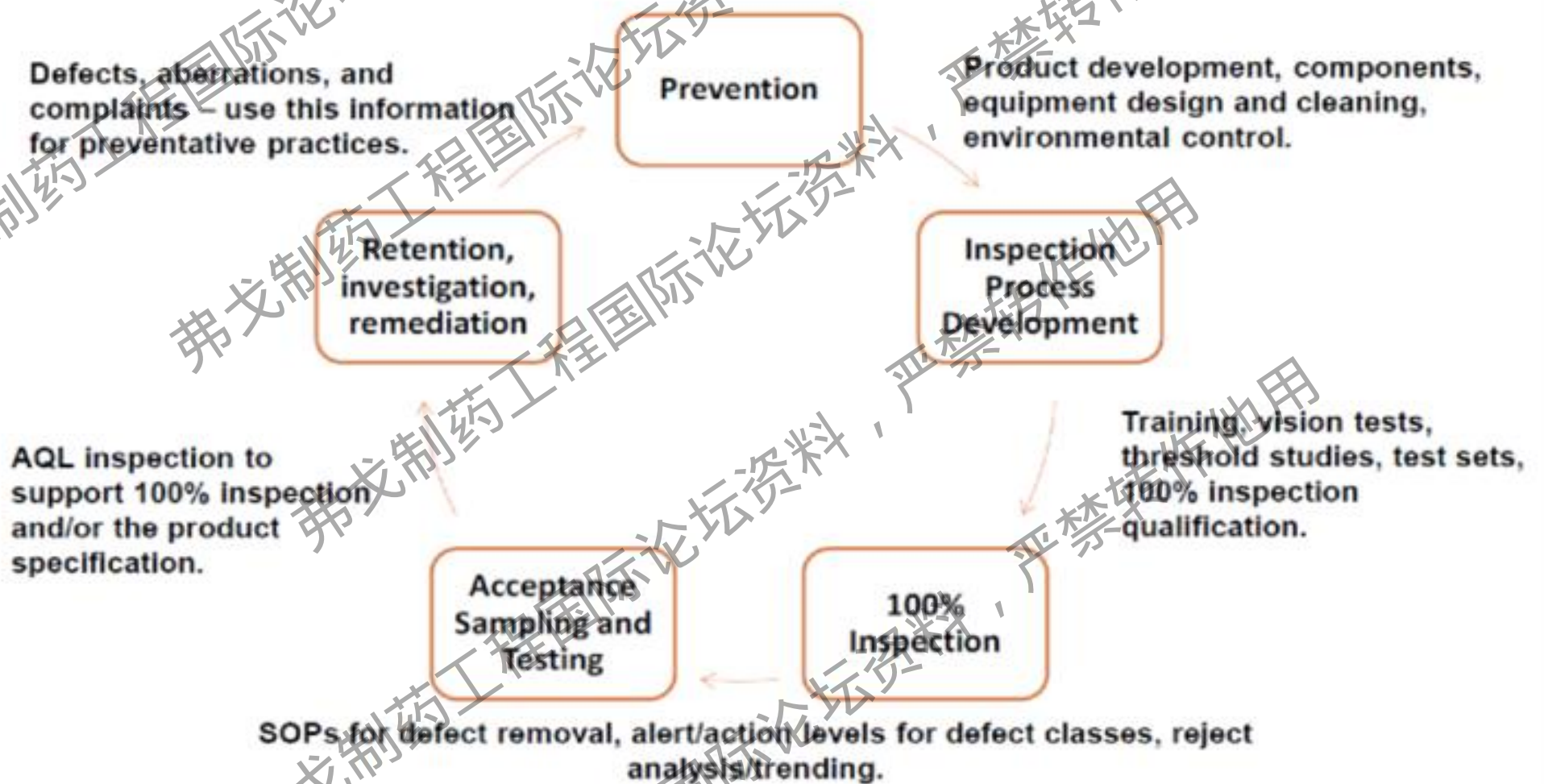
# 我们产品中的可见异物

- 真的是可见异物吗？
- 标准有吗？
- 方法对吗？
- 怎么调查？

# 控制全流程

59

Figure 1: A holistic approach to visible particulate control



# 严重的可见异物缺陷问题

- 关于以下可见异物的性质并代表系统故障（昆虫的机翼，铁锈，油漆，毛发等）
- 将导致调查/重新检查。
- 如果调查表明存在无菌污染的可能
- 系统无菌处理过程中的缺失
- 可能导致批次的失败

# Particle Characterization 颗粒表征

- ▶ Step 1: Non-destructive Tests (container as received, unopened) Tests include visual inspection, enhanced visualization by magnification, lighting, contrast, and optical microscopy 非破坏性测试（收到的容器，未打开）测试包括目视检查，通过放大，照明，对比和光学显微镜增强的可视化
- ▶ Step 2: Destructive Tests (container opened, particles isolated) Tests with isolated particle(s) include FTIR, Raman, optical microscopy, SEM-EDX, TOF-SIMS 破坏性测试（容器打开，颗粒分离）使用分离的颗粒进行的测试包括 **FTIR**，拉曼光谱，光学显微镜，**SEM-EDX**，**TOF-SIMS**
- ▶ Step 3: Destructive Tests (isolated particles treated, such as digestion, solubilization, sputter coating) Tests with treated particle(s) include MALDI, CE-SDS 破坏性测试（处理过的分离颗粒，例如消解，溶解，溅射涂层）用处理过的颗粒进行的测试包括 **MALDI**，**CE-SDS**

# 100%目视检查注意事项

- 建立了一种测试方法和最低可接受评判标准
- 可接受的质量极限（AQL）形式已经过可见颗粒
- 和其他缺陷药品。
- 也可以用特征化的颗粒材料手动创建。
- 确定检测阈值时，每个播种容器应使用单个颗粒。
- 重点应该是证明单个粒子的检测灵敏度，尤其是在剔除和灰色区域的边缘
- 可见颗粒测试方法和验收标准可以包括在监管文件中，以便获得可见颗粒控制策略的监管批准
- 长时间检查会导致检查员疲劳并降低检查性能。根据行业经验，建议让检查员至少每小时休息一次

## 能用Magnification放大镜吗？

- 一些检查过程使用大的放大镜来增加图像尺寸，
- 从而增加检测和拒绝具有接近检测阈值的缺陷的容器的可能性。
- 尽管放大倍数可用于对一部分容器进行严格检查，但通常不会导致总的检出率提高。
- 这可能部分是由于使用放大倍数通常会导致眼睛疲劳。
- 不建议使用放大镜，将其作为**USP790**或其他全球药典中所述的参考检查方法的一部分。
- 尽管不建议在常规检查中使用放大镜，但它可能有助于对少量单元进行严格检查，这在调查过程中可能需要。

# 我们担心什么？

## ➤ 安全性:

比较RLD 可见异物，可能性没有

## ➤ 市场抽查:

➤ 谁去抽？省所吗？

➤ 但是市场抽查发现可见异物比例最高

➤ 产品召回



# 可见异物确定

- 是固有微粒
- 设计实验证实假设
- 目视检查灰色区域 **50um**
- 研究**RLD**的微粒
- 比较**RLD**的微粒和自研品种微粒
- 测试方法 和放大镜
- 建立评判标准

# 看见异物检查-全世界肉眼+中国药典光散射仪器法

## ➤ 光散射法

➤ 仪器校准：分别用粒径为 $40\mu\text{m}$ 和 $60\mu\text{m}$ 的标准粒子溶液对仪器进行标定。根据标定结果得到曲线方程并计算出与粒径 $50\mu\text{m}$ 相对应的检测象素值。当把检测象素参数设定为与粒径 $50\mu\text{m}$ 相对应的数值时，对 $60\mu\text{m}$ 的标准粒子溶液测定3次，应均能检出

## ➤ 检查：

- 启动仪器，供试品沿垂直中轴线高速旋转一定时间后迅速停止-**气泡**
- 将供试品检测3次并记录检测结果。凡仪器判定有1次不合格者，**可用灯检法确认。**
- **用深色透明容器包装或液体色泽较深**等灯检法检查困难的品种-不用灯检法确认

# Summary 总结

- **Worries from Regulatory Agencies** 监管机构的烦恼
- **Confusion in the injection industry** 注射剂行业之困惑
- **Uncertainty in the R&D process** 研发过程的不确定性
- **Why It make my headache?** 为什么会使我头大？
- **What should we do?** 我们怎么办？

THANKS