

中药共线生产的风险评估和清洁验证

吴斌¹, 相婷², 牟娜^{1*}

1. 上海药品审评核查中心, 上海 201210

2. 黑龙江珍宝岛药业股份有限公司, 黑龙江 鸡西 158400

摘要: 多品种共线是药品生产普遍存在的情况, 多产品共线的污染、交叉污染控制是药品生产质量管理规范检查中重点关注内容。中药品种间共线生产较普遍, 且由于中药成分复杂、作用机制不明确、微量成分定量困难等原因, 使中药品种共线生产的风险评估和清洁验证的考量点更复杂。归纳了中药共线生产和清洁验证存在的问题, 探讨中药共线生产和清洁验证的主要考量点, 并进行了中药共线生产清洁风险评估, 以期中药共线生产提供参考。

关键词: 中药; 共线生产; 风险评估; 清洁验证

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0464-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.039

Risk assessment and cleaning verification of collinear production of traditional Chinese medicine

WU Bin¹, XIANG Ting², MOU Na¹

1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China

2. Heilongjiang Zhenbaodao Pharmaceutical Co., Ltd., Jixi 158400, China

Abstract: Multi-product collinear production is a common situation in drug production. Multi-product collinear pollution and cross pollution control are the key issues in the inspection of drug GMP. The collinear production of traditional Chinese medicine products is common. Due to the complex composition of traditional Chinese medicine, unclear mechanism of action, and difficulty in quantifying trace components, the risk assessment and cleaning verification of collinear production of traditional Chinese medicine products are more complex. This paper summarizes the problems existing in the collinear production and cleaning validation of traditional Chinese medicine, discusses the main considerations of the collinear production and cleaning validation of traditional Chinese medicine, and evaluate the cleaning risk assessment of the collinear production of traditional Chinese medicine, hoping to provide a reference for the collinear production of traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine; collinear production; risk assessment; cleaning validation

多品种共线是药品生产普遍存在的情况, 药品生产质量管理规范(GMP)对共线产品的风险评估和清洁验证有较高要求, 多产品共线的污染、交叉污染控制是GMP检查中重点关注内容。《国家药品抽检质量状况报告》(2021年)显示某企业的中药胶囊品种中检出对乙酰氨基酚, 该企业生产的其他化学药品中也含有该化学成分, 推测为共线生产设备清洗不彻底的残留污染引起。现场检查中发现,

中药品种间共线生产较普遍, 且由于中药成分复杂、作用机制不明确、微量成分定量困难等原因, 使中药品种共线生产的风险评估和清洁验证的考量点更复杂。目前中药相关法规要求内容较少, 导致中药品种共线生产风险评估和清洁验证的科学性、有效性存在较多问题。本文归纳了中药共线生产和清洁验证存在的问题, 探讨中药共线生产和清洁验证的主要考量点, 并进行了中药共线生产清洁风险评估,

收稿日期: 2022-10-08

作者简介: 吴斌, 副研究员, 博士, 研究方向为药品监管。E-mail: yswubin@smda.sh.cn

*通信作者: 牟娜, 工程师, GMP检查员, 研究方向为药品监管。E-mail: muna@smda.sh.cn

以期对中药共线生产提供参考。

1 中药共线生产和清洁验证常见缺陷

在近期中药企业相关检查中发现,存在共线生产和清洁验证相关缺陷较为普遍,部分企业在拟新增品种前未及时开展共线生产风险评估和现有清洁方法适用性评估、部分在产品种未按规定完成 3 批清洁验证等合规性问题,还存在评估和验证的科学性不充分等问题。

1.1 共线风险评估未充分考虑产品特性

某颗粒处方含乳香,但该成分易溶于乙醇,难溶于水,且易黏附在设备内壁,难以清洗。按照 FMEA 法进行共线风险评估,将调醇和收膏工序设备清洁不彻底的风险评估为中风险。实际上,因乳香的溶解特性和物理特性,这两个工序的设备表面均易黏附乳香,存在较大的共线风险隐患。清洁方案中若只使用水进行清洗,采用该品种指标性成分迷迭香酸(水易溶)进行清洁验证评价,则没有考虑到乳香不同工艺状态下的存在形式和黏附性,在共线生产时可能将乳香成分引入其他品种。使用乙醇或 NaOH 溶液清洗,则基本可解除污染风险。

1.2 清洁验证含量测定方法学验证细节导致失败

某颗粒开展清洁验证方法学确认,采用迷迭香酸作为检测指标。在含量测定方法学验证时发现线性、重复性等验证项目不达标。经分析,发现研发部门和生产部门使用的液相小瓶颜色不一致,即研发部门使用棕色液相小瓶,而生产部门使用透明液相小瓶。迷迭香酸属于光不稳定成分,遇光会缓慢分解。研发部门在制定方法学验证方案时,未注明迷迭香酸对照品需避光保存,导致清洁验证失败。

1.3 清洁验证中选取的残留物检测成分未考虑处方中所含药味毒性成分的残留

某企业提取生产线,近 30 个中药品种共线提取,其中部分品种含草乌、附子等毒性中药,在清洁验证中仅选取含量测定指标成分,未考虑处方所含药味毒性成分残留问题。经整改,企业对设备重新进行清洁验证,选取“含测指标成分+毒性成分”的残留检测模式,3 批检验结果均符合残留限度要求,清洁程序有效,共线生产风险可接受。另某企业固体制剂生产线,20 余个中药品种共线,其中多个品种含雄黄、雪上一枝蒿等《医疗用毒性药品管理办法》中规定的毒性药材。检查发现企业进行清洁验证时,风险评估认为这些品种常年不生产,仅选取常年生产的大品种含量测定指标为残留物检

测成分,未考虑处方所含药味毒性成分的残留。整改后,企业规定含毒性药味的品种必须进行清洁验证,在原测定成分的基础上加测毒性成分,清洁验证完成后含毒性药味的品种方可上市放行。

2 中药共线生产的主要考量点

中药产品成分复杂,多源于动植物,虽然部分成分药理学、毒理学数据不明确,检验方法灵敏度不高,但总体危害程度不高。中药与化学药共用设施和设备生产时,应重点考虑化学药对中药产生污染的可能性以及中药产品对化学药性状(如颜色)的影响。中药共线生产风险评估时应考虑以下因素。

2.1 配伍禁忌

根据十八反十九畏、禁慎用等存在配伍禁忌的中药品种,生产安排上应尽量避免共线;若不能避免共线,则必须将新增配伍禁忌品种增加到清洁验证范围,并考虑调整生产顺序,采用阶段性生产。

2.2 毒性中药

对于有毒中药,应关注其有毒成分,确认清洁后毒性成分残留限度符合要求。含毒性药材的生产品种应在生产结束后严格按照清洁操作程序进行清场,并定期进行清洁验证。

2.3 挥发油

共线生产的中药品种应考虑其挥发油残留,必要时进行清洁方法的开发,制定严格的残留限度,在清洁验证时进行取样检测。

3 中药清洁验证的主要考量点

清洁验证是共线生产风险水平关键要素,是控制交叉污染风险的关键。某生产线上共线的中药品种若生产工艺相似,根据“非常相似的产品和过程的清洁程序不需要单独验证,‘最坏情况’的验证研究可被接受”的原则,不必对每个产品分别进行清洁验证,可用风险评估的手段评估出清洁不彻底风险最高的品种代表产品来验证清洁程序的有效性。

当采用代表产品进行清洁验证时,要评估和说明选择代表产品的理由和依据,代表产品的选择标准应考虑品种组分群的溶解度、清洁难易度、毒性和活性等。多产品分阶段性共线生产时,应考虑每个阶段结束后清洁难易程度的影响,批生产最长时间和批生产最大量是清洁验证的评价和挑战依据。

拟新增共线生产品种时,应及时评估现有清洁方法的适用性,更新产品共线策略,对可能出现的新污染和交叉污染风险做好管理预案,重视新的不良反应与共线生产污染和交叉污染的关联性,以利

于后续的根本原因调查^[1]。

选择共线生产品种进行清洁验证时,尤其是集团公司不同地域分公司的产品异地工艺验证,需要考虑是否开展检测方法学转移确认,以发现检测方法中的问题,避免检测方法对验证结果的错误影响。

由于中药成分的多样性、复杂性和对照品缺乏等原因使中药制剂的清洁验证的指标物质难以确定,常见企业在清洁验证中选择含量测定成分作为指标物质,选择含量测定成分作为清洁验证的指标物质依据不充分。部分不含毒性成分的中药产品,若可测指标物质含量较低,检测方法灵敏度低,导致无法直接检测残留物的限度时,可选择其他具有代表性成分进行检测,制定相应的限度标准,并对检验方法进行验证^[1]。王守斌等^[2]鉴于中药药效学的特性和风险的原则,将中药浸膏(粉)整体作为“API”,以浸膏(粉)作为清洁验证考察的指标物质,并基于此目标物质制定清洁验证的药物残留的接受标准。王炯等^[3-4]以总固体为残留活性物质,采用总有机碳 TOC 法分别对中药固体制剂和注射剂进行了清洁验证,为中药清洁验证提供了新思路。

4 中药共线生产清洁风险评估

4.1 清洁剂

以提取生产线为例,设备清洁常用清洁剂为饮用水、热水、纯化水、碱水等,不使用含有机溶剂、表面活性剂等成分的清洁剂,清洁剂残留的清洁风险极低。通常采用目测标准加以控制。

4.2 难清洁并可能对后续产品造成不良影响的辅料

提取线主要承担中药饮片提取、浓缩、沉降、粉碎、干燥等工序,涉及药用辅料较少,涉及辅料为乙醇、糊精、麦芽糊精、玉米淀粉等常见辅料,较易清洁,且几乎不会对后续产品产生不良影响。通常采用目测标准加以控制。

4.3 微生物污染

提取线主要位于非洁净区和洁净区,洁净区等级为 D 级,位于非洁净区的设备主要为提取罐、浓缩罐等,使用和清洁后罐体密闭,外来微生物污染风险较低。选用 GMP 无菌药品附录表面微生物限度作为设备微生物污染控制标准,对设备清洗后到下次生产的最长贮存期限进行验证。

4.4 活性成分残留、次生降解

相较于单一组分的化学药原料,中药含多种活

性成分,活性成分残留和次生降解成分对设备的清洁风险评估较复杂,可主要从活性成分角度出发。根据共线产品处方、药味特点,基于活性成分,可定义多个风险组,如 A 组:毒性组,含毒性药材,计 3 分,不含计 0 分;B 组:溶解组,依据药材检测目标成分中的溶解性,易溶为 1 分、微溶为 2 分、难溶为 3 分;C 组:清洁验证中产品特殊颜色或气味组,无特殊颜色和气味为 1 分,特殊颜色或气味二者有一种为 2 分,有特殊颜色且有味道为 3 分。对提取线上拟共线品种的全部处方药味按以上计分方式进行风险指数评分,并根据处方所含药味风险值最高者确定品种的共线风险值。共线生产品种中最高风险值品种为该设备的清洁验证代表品种,至少完成连续 3 批清洁验证后方可放行。后期该设备生产低于此风险级别的品种时,无需再次进行清洁验证。若新增品种的共线风险值经评估高于原代表品种,则需以新增品种重新进行清洁验证。

5 结语

中药复方制剂由于单一成分的量较低,总体而言其共线生产的交叉污染风险低于其他类别的药品,但中药复方成分复杂,物质基础研究薄弱,多品种共线生产更具有普遍性。常见部分企业的共线生产风险评估、清洁验证等工作存在的缺陷、对新增共线品种的评估不充分或不及时等问题有可能会对中药产品安全和质量带来风险。中药生产企业应特别关注提取的单一成分或提取物制成的中药制剂(含中药注射剂)以及含肝肾毒性药味中药共线生产的可行性,积极探索建立适合中药的清洁验证指标物质,并持续考察相关风险评估和验证的有效性,切实保障共线中药产品的质量安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于公开征求《药品共线生产质量管理指南(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2021-11-12) [2022-08-20]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14085.html>.
- [2] 王守斌, 肖传学, 黄雪红, 等. 多品种共线的中药制剂清洁验证 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1815-1819.
- [3] 王炯, 郑世新, 林富平. 中药制剂清洁验证中的 TOC 残留标准的确定方法 [J]. 海峡药学, 2015, 27(12): 64-66.
- [4] 郑卓, 谭婷心. 总有机碳 TOC 方法在中药注射剂设备清洁验证中的应用 [J]. 轻工科技, 2015, 5: 108-109.

[责任编辑 解学星]