疫苗注射剂灯检测试品的人工制备方法

王新雨，陈　曦，张佳怡，丛怡彤，常志慧，张晓明 *
（北京生物制品研究所有限责任公司，北京 100176）

摘要：建立了符合药典要求的疫苗注射剂灯检工序测试品制备方法。首先，基于法规要求、产品及工艺评估以及灯检设备检查原理，确认测试品的种类和材质。随后，制备对应种类和材质的颗粒，并运用筛分方法，筛选出目标颗粒，再将其添加至产品容器内。此后，通过多次检查结果来计算检出率，以此评价颗粒的检出水平，进而获取适宜的缺陷品。最后，结合测试品的最终用途，挑选出具有适宜检出率的缺陷品，组成测试品集。该方法能成功制备满足药典要求的疫苗注射剂灯检工序测试品，为企业在测试品的种类选择、粒径筛选以及质量评价等方面提供了切实可行的实用解决方案。

关键词：灯检；疫苗；注射剂；测试品；制备方法；风险评估；检出率
中图分类号：TQ460.6^{+}3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)07-0951-05
引用：王新雨，陈　曦，张佳怡，等．疫苗注射剂灯检测试品的人工制备方法［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(7)：951-955．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.015

A Preparation Method for Test Samples of Visual Inspection Process of Vaccine Injections

WANG Xinyu, CHEN Xi, ZHANG Jiayi, CONG Yitong, CHANG Zhihui, ZHANG Xiaoming*
(*Beijing Biological Products Institute Co., Ltd., Beijing 100176*)

ABSTRACT: A method for preparing test samples for visual inspection process of vaccine injection that meets pharmacopoeia requirements was established. First of all, based on the regulatory requirements, product and process evaluation, and the principle of visual inspection equipment, the types and materials of test samples were confirmed. Next, particles corresponding to the types and materials were prepared, and the target particles were screened out by the sieving method, and then added into the product containers. After that, the detection rate was calculated from multiple inspections to evaluate the detectability of particles, thereby selecting suitable defective products. Finally, considering the final use of the test samples, defective products with appropriate detection rates were selected to comprise a test sample set. This method can successfully prepare test samples for the visual inspection process of vaccine injections that meet pharmacopoeia requirements, providing practical and feasible solutions for manufacturers in terms of the type selection, particle size screening and quality evaluation of test samples.

Key Words: visual inspection; vaccine; injection; test sample; preparation method; risk assessment; probability of detection

疫苗是预防和控制传染病最经济、有效的手段。一瓶合格疫苗的生产，通常要经过病毒培养、提取纯化、半成品配制、制剂分装等多个复杂工序。生产过程中，各类物料、耗材、内包材都可能将不属于产品本身的杂质引入产品，对于肌内注射给药的疫苗注射剂，可见异物可能会对使用者造成轻微的刺激或形成小的肉芽肿[1]，降低接种体验。近年来，可见异物检查不合格以及由此引起的注射剂召回事件较往年有所增多[2—4]。因此，注射剂中可见异物

收稿日期：2025-03-30
基金项目：中国医药质量管理协会《疫苗注射剂可见异物研究》(CQAP202201)
作者简介：王新雨，男，中级工程师，从事疫苗制品分包装工艺研究。
通信作者：张晓明，男，高级工程师，从事疫苗制品分包装生产管理工作。
E-mail：516278234@qq.com

的风险评估、生产过程控制等应引起制药行业的高度重视。

灯检是生产过程中控制产品中可见异物的关键质量检查措施，通常在注射剂分装完成后进行，旨在识别并去除含有异物和外观瑕疵的产品，从而确保上市产品的质量。灯检可以由人工或自动化设备执行。在使用自动灯检设备之前，根据法规要求，必须进行挑战性测试。这项测试通常需要使用一组带有特定缺陷的产品作为样品（或测试品）。针对人工灯检工艺，测试品也被用作员工培训的主要工具，从而帮助检验员提升对可见异物缺陷的认知、理解，以及进行培训效果考核；在自动化设备灯检系统中，测试品也被用来设定设备的检查参数。由此可见，可见异物测试品在较大程度上影响着灯检工艺对产品中可见异物的检测水平。

然而，目前生产企业在测试品的制备及使用等各个环节都面临着诸多难题和挑战。当前获得测试品的主要方法是在生产中收集，但实际生产过程中很难收集到足够数量、足够小的缺陷样品。人工制备也是企业较常选择的方法，但人工制备时选用什么材质的异物、异物粒径需要多大等诸多问题，使得企业在测试品的人工制备上莫衷一是。

本研究基于 USP<1790> 注射剂目视检查、《药品 GMP 指南：无菌制剂》[5] 等国内外相关法规指南，结合生产经验，开发了一套测试品的人工制备方法，以期为疫苗注射剂灯检测试品全生命周期管理建立规范性方法提供帮助。

1　方法概述

在测试品的制备过程中，首先需要人工制备特定异物颗粒，并将其加入药品容器内，随后灌注入药液并进行密封，从而制得缺陷品。然而，仅凭此法制得的缺陷品尚不能直接用作测试品，还需通过进一步评价，赋予明确的量化指标，以确保其作为测试品的有效性与可靠性。

本研究中，缺陷样品制备的具体流程包括：确认异物特征、制作缺陷品、赋予缺陷品检出率（probability of detection，POD），并根据实际使用需求，选择具有适宜检出率的缺陷品，最终构建符合标准的测试品集。流程如图 1 所示。

该方法不对异物颗粒的粒径进行严格要求，而是着眼于异物的“可检出性”。根据既往经验，对于透明容器、透明溶液中的颗粒状异物，粒径 50 μm 单个颗粒的人工检出概率接近于 0；人工检测的可靠检测阈值（70%）通常在 150 μm 附近。因此，严格按照“粒径 50 μm”的要求来制备缺陷样品是不符合实际的。KNAPP 等 [6] 提到“微粒检查的本质是概率性的”，检测过程中粒子的形状、大小、反射率与粒子的运动速度共同决定了粒子的可见性。

本方法虽不对缺陷粒径进行严格要求，但依旧对缺陷颗粒的粒径有基本的控制，同时为方便缺陷样品的制备操作，选择筛分法对颗粒进行筛选，并将最大粒径限制在 400 μm 以下。使用的试验筛应满足国标要求，以获得足够的公信力。

2　确认异物特征

每种规格的注射剂产品均需要单独建立测试品集。可见异物缺陷样品的特征应综合考虑以下 3 种需求。

2.1　基于法规要求

可见异物缺陷品种应至少包含 ChP 2020 年版三

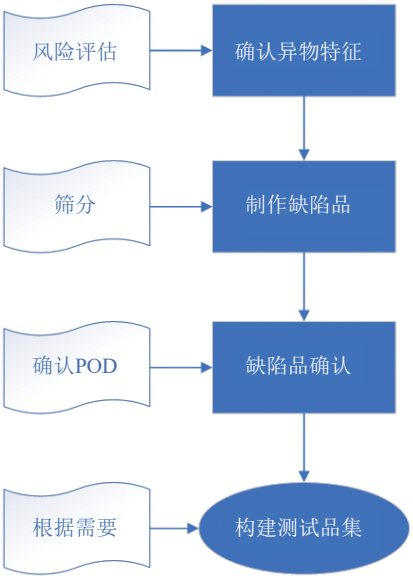


图 1　测试品构建流程图

Fig.1　Test Sample Construction Process Diagram

部通则 0904 规定的不得检出种类，即金属屑、玻璃屑、纤维、块状物、絮状物。

2.2 基于工艺评估

应基于产品特性、生产工艺及所用设施、工器具，结合内包材特征等，确定产品可能存在的缺陷类型。一般情况下，可以从固有异物、内源性异物、外源性异物 3 个层面考虑。

固有异物，是指与产品特性密切相关的微粒物质。在疫苗制品中，蛋白质聚集体及佐剂颗粒被视为固有颗粒，需通过生产工艺优化最大限度减少其生成。若经临床研究等科学评估证实特定数量及性状的固有颗粒可被接受，则灯检时可视为合格；反之，应严格剔除不符合预设质量标准的产品。

内源性异物，指来自与产品接触的生产设备、耗材或内包材的颗粒。外源性异物，是指在产品加工、制造过程外引入的杂质或物质，可能包括工作人员的头发、金属屑、塑料片、玻璃碎片等，通常因不当操作、设备磨损或生产环境污染等因素而混入产品中[7]。表 1 列举了疫苗注射剂生产过程中的典型异物特征。

2.3 基于设备原理

自动灯检设备依靠不同光源（明场照明和暗场照明）、拍摄背景，通过高速摄像技术捕捉样品影像，然后抓取数张照片进行叠加以分析异物的旋转轨迹[8—9]。因此，光反射特性和旋转特性需要在缺陷样品的制备中予以充分考量。表 2 是以基于机器视觉技术的灯检机为例，列举的可见异物考量因素。

表 2 可见异物基于设备原理的表征

Tab.2 Visible Particles Characterization Based on Different Device Principles

特性	特点	异物表征
光学特性	光线全吸收的异物	黑色颗粒
	光线全反射的异物	白色颗粒
	光线透过的异物	玻璃
旋转特性	不易摇动的，透明的，与瓶子本身易混的	底部大玻璃
	金属光泽，沉降速度快	金属
	质量轻，悬浮的、沉降速度慢	纤毛

3 制备缺陷样品

3.1 颗粒的制备

综合上述关于异物特征的评估结果，确认制备异物的种类、材质、颜色。对于颗粒类异物，可通过对原始材料的敲击、剪碎等方式，获得不规则形状的小颗粒，从而模仿实际生产中可能出现的情况。对于纤毛类异物，通常认为其在 500 ～ 2 000 μm 内具有重现性，故制备时其长度可参考这一范围。

表 1 疫苗注射剂中可见异物来源及特征评估

Tab.1 Visible Particles in Vaccine Injections and Its Sources and Characteristics

来源	设备 / 物料	可能的情况	性状	材质	颜色
固有异物	产品	佐剂分散不充分	颗粒	佐剂	白色
		蛋白质凝集	颗粒	蛋白质	白色
			絮状物	蛋白质	白色
内源性异物	注射器包装	撕膜过程中产生的脱落物	纤维	高密度聚乙烯纤维纸	白色
	不锈钢搅拌系统	搅拌桨磨损产生的金属屑	颗粒	不锈钢	金属光泽
	除菌过滤器	过滤器组件本身可能产生的纤维	纤维	滤膜材料	白色
	容器	碎玻璃渣	颗粒	玻璃	白色透明
		玻璃产品的烧结物	颗粒	烧结玻璃	黑色
	灌装泵	泵破损产生的金属屑	颗粒	不锈钢	金属光泽
	灌装机	环境（高效过滤器）的纤维	纤维	滤膜材料	白色
		设备脱落的颗粒	颗粒	塑料	白色
	橡胶塞	胶塞传送过程中产生的颗粒，以及胶塞本身粘连的细小颗粒	颗粒	硅橡胶	灰色
	器具等携带的微生物	产品染菌	絮状物	微生物	白色 / 灰色
			混悬状	微生物	黑色
	管路	硅胶管磨损产生的颗粒	颗粒	硅胶	白色
外源性异物	洁净服	由洁净服带入环境中的纤维	纤维	织物	白色
	擦拭布	擦拭布可能脱落的纤维	纤维	织物	白色
	空调系统	环境（高效过滤器）脱落的纤维	纤维	滤膜材料	白色
		墙体脱落的颗粒	颗粒	墙体材质	白色

3.2 颗粒筛分

准备符合 GB/T 6003.1—2022[10]《试验筛 技术要求和检验 第 1 部分：金属丝编织网试验筛》的试验筛，以 400、300、200、100、50 μm 为一套。将上述人工制作的颗粒依次置于不同孔径的试验筛上，由小至大依次进行筛选：收集小孔径实验筛过滤出的异物颗粒，并标记备用；小孔径无法过滤出的异物颗粒将在孔径大一级别的试验筛上再次筛选。以此类推，直至完成 400 μm 试验筛的筛选。制备流程图如图 2 所示。

3.3 加入容器

将筛分后的颗粒加至产品容器中，加入的数量尽量控制为 1 粒。随后进行产品灌装、熔封或加塞轧盖。需要注意的是，制备时应使用正式产品，因为颗粒的光学表现或旋转轨迹会根据产品不同而有所变化。同时，缺陷样品的制备也应在无菌条件下进行，制备时使用的颗粒、工器具及容器同样应经过消毒灭菌处理。如是最终灭菌产品，可同法在缺陷样品制备完成后进行最终灭菌。

3.4 制备数量

前期准备时要准备充足数量的缺陷样品，以提高制备成功率，并供后续试验筛选。实际应用中，缺陷样品总数可达到 200 ～ 400 支。

4 确认 POD

4.1 样品的编号和混合

首先对待确认的缺陷样品编号，并混入已知数量的合格样品中，使缺陷样品的占比不超过 25%，以防止检查人员过度判断。

4.2 多次检查

由多人对待确认的缺陷样品执行多次灯检，每瓶总计被执行 30 ～ 50 次灯检。例如：6 名灯检员，每人进行 5 次目视检查。记录每次检查结果（有 / 没有异物）。灯检员必须具有合格的资质。可以使用部分缺陷品预先对所有灯检员进行筛查，统计每位灯检员检出不良品的比率，并计算平均值，最终选取检查结果接近平均不良率的灯检员进行后续确认操作。整个确认过程环境、人员及灯检条件（速率、时间、照度等），应与企业对应产品灯检操作一致。

4.3 计算 POD

根据检查结果，按式①计算测试品集的 POD。

$$POD=(n/N)\times 100\% \quad ①$$

式中：n 为检出次数；N 为总检测次数。

5 根据需要构建测试品集

5.1 用于灯检机检出能力的确认

可选择 POD 在 90%～ 100%的缺陷样品作为测试品集。该测试品集应包含所有的缺陷类型。根据 Knapp-Kushner 测试结果，自动灯检的性能通常优于人工灯检。因此，自动灯检工序应能够稳定检出 POD ≥ 90%的缺陷样品。

5.2 用于人员培训或资质确认

可选择 POD 在 70%～ 100%的缺陷样品作为培训测试品集。该测试品集也应包含所有的缺陷类型，

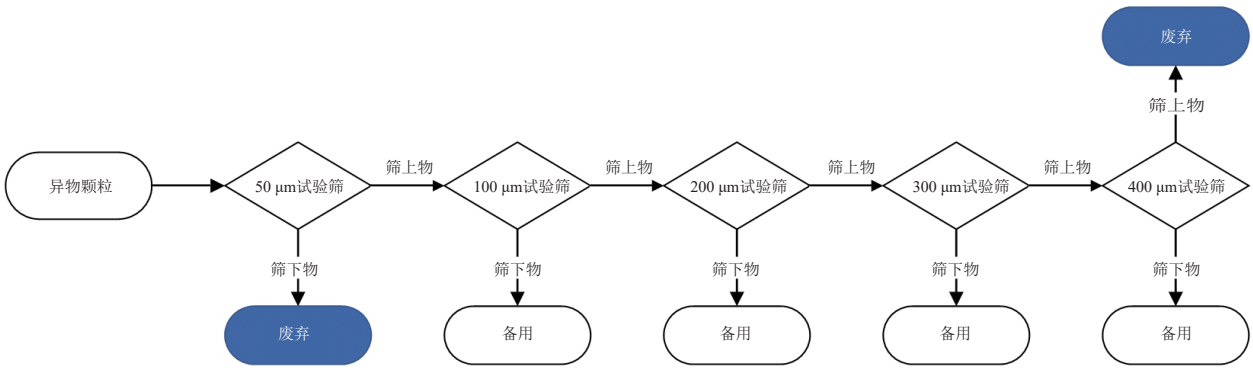


图 2　颗粒筛分流程图

Fig.2　Particle Sieving Flowchart

以充分训练和考核灯检人员的检查水平。

6 结论

可见异物缺陷样品的制备，应基于对产品生产工艺的分析，通过合理制定测试品的种类，再结合实际使用需求来确定制备数量。本研究提出的制备方法以“颗粒检查的本质是概率性的”为基础理论依据，并不对异物颗粒的具体粒径做严格要求。正如前文所说，在实际检测中，粒径大小对检出结果的影响不是绝对的，过于严格的粒径要求可能会给制备带来不必要的困难。以 POD 为指标，能够综合缺陷样品中颗粒粒径、形状方面的因素，识别出真正对人工或设备灯检结果具有挑战性的缺陷，从而为人员培训及灯检机调试和验证准备适宜的测试品。该方法可为企业选择灯检测试品制备方案提供参考。

参考文献：

[1] 徐晓晴, 王新雨, 张晓明, 等. 关于注射剂中可见异物研究进展 [J]. 中国药事, 2024, **38**(6): 696-704.

[2] 袁 惠, 董文南, 周雷罡, 等. 2019—2021 年江西省药品监督抽检不合格情况分析 [J]. 药品评价, 2022, **19**(15): 901-904.

[3] 郭 丹, 杨 洋, 史 岚, 等. 2017 年至 2021 年上海市药品质量抽检不合格数据分析 [J]. 药品评价, 2023, **20**(1): 10-13.

[4] FDA. Recalls, market withdrawals, & safety alerts [EB/OL]. [2024-08-10]. https: //www. fda. gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts.

[5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南无菌制剂 [M]. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 2023: 414-427.

[6] KNAPP J Z, KUSHNER H K. Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures [J]. *J Parenter Drug Assoc*, 1980, **34**(1): 14-61.

[7] 李 越, 董武军, 张 耀, 等. 美国 FDA《注射剂可见异物检查行业指南（草案）》介绍与解读 [J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(13): 1309-1314.

[8] 朱明岩, 凌 娅, 范庆龙, 等. 国内外全自动异物灯检机性能比较研究 [J]. 机电信息, 2014, **35**(1): 15-19.

[9] 梁明亮. 自动灯检机系统设计与实验研究 [D]. 上海: 上海交通大学硕士学位论文, 2014.

[10] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 试验筛技术要求和检验 第 1 部分: 金属丝编织网试验筛: GB/T 6003.1—2022 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2022.