

Research on the Preparation Method and Application of Standard Substances for Vials Liquid Vaccine Light Inspection Machine

Long Wang Lin Sun Jingjing Ke Suyou Xu Pei Yuan

Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., Wuhan, Hubei, 430200, China

Abstract

The quality of standard preparation is directly related to the effectiveness of the performance verification of the light inspection machine and is a key link to ensure the quality of biological products and the safety of drug use. Based on the Quality by Design (QbD) concept and the risk assessment framework, this paper systematically constructs the preparation process and management application of standard substances for light inspection machines, with a focus on clarifying core technical parameters such as material selection, particle size screening, and sample quantitative assessment. Based on the preparation example of liquid vaccine standards in vials, a standardized workflow that meets the requirements of the pharmacopoeia was systematically constructed, providing verifiable and traceable practical solutions. Practical experience shows that the standard substances prepared by this method can accurately simulate the actual defect scenarios in production, effectively guarantee the detection performance of the light inspection machine, and provide reliable technical support for the control of visible foreign substances in vaccines.

Keywords

Lamp inspection machine Standard substance; Artificial preparation method;

西林瓶液体疫苗灯检机标准品的制备方法与应用研究

王琰 孙琳 柯晶晶 徐苏有 袁培

武汉生物制品研究所有限责任公司, 中国·湖北 武汉 430200

摘 要

标准品制备质量直接关系到灯检机性能验证的有效性,是保障生物制品质量与用药安全的关键环节。本文基于质量源于设计(QbD)理念与风险评估框架,系统构建灯检机标准品制备流程及管理应用,重点明确材料选择、粒径筛选、样品量化评估等核心技术参数。结合西林瓶液体疫苗标准品制备实例,系统构建了符合药典要求的标准化工作流程,提供可验证、可追溯的实操解决方案。实践表明,该方法制备的标准品能精准模拟生产实际缺陷场景,有效保障灯检机检测性能,为疫苗可见异物管控提供可靠技术支撑。

关键词

灯检机; 标准品; 人工制备方法

1 引言

疫苗注射剂生产过程中,各类物料、耗材、直接接触药品的内包材都可能引入外来杂质,可见异物管控已成为保障用药安全的核心环节。根据中国药典规定,注射剂必须进行 100% 的可见异物检查^[1]。灯检作为控制疫苗注射剂可见异物的关键质量检查步骤,通常在灌装后进行,旨在识别并剔除存在异物或外观缺陷的不合格产品,目前已广泛采用全自动灯检机为主、人工灯检为辅的检测模式。灯检机的性能确认依赖于精心设计和制备的标准品,这些标准品模拟了实

际产品中可能存在的各种缺陷类型,用于评估、校准和验证灯检机的检测能力。然而,标准品的制备面临三大核心挑战:如何还原真实污染物的理化特性、如何保障批次间一致性与长期稳定性、如何建立科学的质量评估体系。本文结合法规要求与生产实践,系统阐述疫苗注射剂灯检机标准品的制备原理、关键技术及应用,构建一套完整规范的解决方案,为企业提升灯检环节质量控制水平提供技术参考。

2 灯检标准品制备的理论基础与法规要求

2.1 灯检技术原理与标准品分类

全自动灯检机由数码相机检测系统,照片处理系统,机械剔除及收集系统,照明系统,PLC 控制系统及工业电脑监视系统组成。核心通过机器视觉技术对注射剂产品进行

【作者简介】王琰(1974-),男,中国湖北武汉人,本科,工程师,从事生物制品的生产、质量管理研究。

检测--高分辨率相机捕捉容器内液体的图像,通过复杂的算法分析识别可见异物及其他缺陷,配套机械执行工位完成产品输送、不合格品剔除等操作,其基本结构如图1所示。

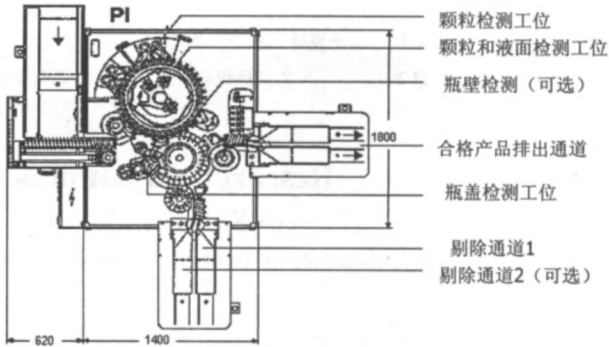


图1 全自动灯检机基本结构图

某西林瓶液体疫苗生产中通常发生的产品物检缺陷,包括玻璃屑、金属屑、纤维、块状物、色点、破损/瓶裂、胶塞缺损、轧盖(直盖)、白点、轧盖、少量、多量、划痕、擦痕、瓶脏等。由于日常生产中难以充分收集各类缺陷样品,导致标准品数量不足,无法满足灯检机性能验证需求,因此需通过人工制备方式补充完善标准品库。

2.2 标准品制备的基本原则

结合法规要求和生产实践,灯检标准品的制备应遵循以下基本原则:

代表性原则: 全面覆盖实际生产中可能出现的缺陷类型,确保缺陷的种类、大小、形态及物理特性与真实场景一致;

一致性原则: 同一批次及不同批次标准品的质量特性保持高度统一,避免因样品差异影响检测结果判定;

可追溯性原则: 建立全生命周期管控文件,完整记录标准品从研发设计、制备、使用到报废的全流程信息,确保其来源和历史可追溯;

稳定性原则: 在规定储存条件与使用寿命内,标准品的缺陷特征及理化性质保持稳定;

适用性原则: 标准品的介质特性与待检产品理化性质匹配,避免因介质差异导致检测偏差。

3 标准品制备工艺与技术开发

3.1 制备流程设计

基于风险评估和QbD理念,我们设计了系统性的标准品制备流程,确保产品的可靠性和可重复性。制备流程包括以下关键步骤:

需求分析: 基于法规要求、疫苗产品特性和工艺评估,明确需模拟的缺陷类型;

材料选择: 根据法规要求和产品特性,筛选与实际生产同源的缺陷模拟材料;

异物制备: 通过物理或化学方法制备符合缺陷特征要

求的颗粒异物。

粒径筛选: 利用标准化筛分方法,分离获得目标粒径范围的颗粒;

样品制备: 将筛选后的异物颗粒添加至产品容器中封装。

性能验证: 通过多次灯检试验计算检出率,评价标准品的检测适用性;

质量评价: 根据验证结果选择适宜的标准品,分类标识后投入使用。

3.2 基于生产工艺评估

结合产品特性、生产工艺、所用设施、工器具及内包材特征等,从三个维度确定可能存在的缺陷类型^[2]:

固有异物: 与疫苗产品特性直接相关的微粒,如蛋白质聚合物、佐剂颗粒等,需通过生产工艺优化最大限度减少其生成,其可接受标准需经临床研究科学验证。

内源性异物: 来源于生产设备、耗材或内包材的颗粒物,与生产工艺直接相关;

外源性异物: 生产流程外引入的杂质,如微尘、金属屑、玻渣等,多由操作不当、过滤不彻底、设备磨损、人员带入或环境污染物混入导致^[3,4]。

制备标准品时需使用与实际生产一致的产品原液,外源性异物的制备工艺需还原真实污染场景,确保缺陷模拟的真实性。

3.3 粒径控制

粒径是影响灯检机检测灵敏度的重要参数,不同粒径颗粒的检出概率存在显著差异,需严格控制粒径分布。采用机械筛分法进行粒径分级,选用符合GB/T 6003.1—2022《试验筛技术要求和检验 第1部分:金属丝编织网试验筛》的标准筛,通过分级筛选获得目标粒径范围的颗粒,确保标准品的检测难度与实际生产匹配。

3.4 标准品制备实例:某企业生产的西林瓶液体疫苗灯检机标准品制备

需求分析: 经风险评估,确认制备缺陷类型包括玻璃屑、金属屑、纤维、胶塞缺损。

材料选择: 异物材料均来源于生产车间,标准品采用与实际产品相同的疫苗原液制备,确保介质特性一致。

异物制备:

玻璃屑: 敲碎生产用内包材玻璃瓶,收集符合形态要求的碎屑;

金属屑: 用锉刀处理灌装间不锈钢器具,收集锉削产生的金属颗粒;

纤维: 选取生产场景中常见的白色聚酰胺纤维,裁剪为500~2000 μm长度;

胶塞缺损: 用剪刀裁剪胶塞下沿制造缺损,避免因裁剪导致轧盖后密封性不足,引发无菌风险。

粒径筛选: 选用300、200、100、50 μm规格的标准筛

组。将上述人工制作的颗粒依次按孔径由小至大的顺序依次筛选人工制备的异物颗粒，收集小孔径筛网过滤出的颗粒并标记，未通过的颗粒转入大一级孔径筛网继续筛选，直至完成全规格筛选^[5]。注射剂可见异物粒径或长度通常大于50 μm，额外制备大粒径异物用于新员工培训。

样品制备：向每个产品容器中添加1颗异物颗粒或1根纤维，按生产工艺完成轧盖。制备过程中使用的异物颗粒、工器具及容器均经消毒灭菌处理，还原实际生产中的无菌控制要求。

性能验证：将制备的四类缺陷标准品各30支进行编号，混入30支阴性样品（无缺陷产品）中。在与企业实际灯检一致的生产环境、人员资质及检测条件（速率、时间、光照度等）下，由持证员工对样品进行30~40次重复灯检，记录每次检测结果，通过计算检出率与假阳性率评估标准品性能。

质量评价：采用以下公式计算关键质量指标，并用Clopper-Pearson法计算检出率的95%置信下限：

$$\text{检出率 (TPR)} = (\text{被正确剔除的缺陷品数量} / \text{总缺陷品数量}) \times 100\%$$

$$\text{假阳性率 (FPR)} = (\text{被错误剔除的阴性样品数量} / \text{总阴性样品数量}) \times 100\%$$

缺陷类型	检出率	95% 置信区间
金属屑	99.7%	99.1% - 99.9%
玻璃屑	99.3%	98.6% - 99.7%
纤维	99.1%	98.1% - 99.6%
胶塞缺损	98.8%	97.9% - 99.3%

整体假阳性率为0.4%。当95%置信下限≥企业预设的接受标准时，该批次标准品才可用于灯检机性能确认。

3.5 应用：根据灯检机标准品适用性，可以分三类进行管理。

新员工培训用标准品：用于人工物检岗新员工的技能培训，重点强化对各类缺陷的视觉识别能力；

考核用标准品：用于新员工上岗考核及在岗员工资质复审，验证人员检测能力的稳定性；

性能确认用标准品：用于灯检机生产前校准与生产后性能验证，保障设备检测精度。

对三类标准品分别编号，根据风险评估的结果制定标准品有效期^[6]。有效期通常为一年，有效期届满后，对标准品重新进行评估，若缺陷特征保持完好，可重新编号后继续使用，最长使用期限不超过对应产品有效期后一年。

4 结论

本研究建立的疫苗灯检机标准品制备方法，其核心在于构建一套以风险为导向、与实际生产融合的工作流程。该方法通过系统分析产品关键特性与生产工艺全链条，精准确定所需标准品的缺陷类型与模拟重点，并结合生产实际需求，科学规划制备规模。采用“优先生产收集、补充人工制备”的策略，阳性标准品主要源于对日常生产中有代表性缺陷品的系统收集与标准化处理，确保了缺陷的真实性与相关性。对于收集困难的少见或高风险缺陷类型，则通过人工制备技术予以补充，从而构建出覆盖全面、比例合理的标准品库。

研究发现，在复杂的实际检测光场与算法逻辑下，异物的检测难度由材质、形状、颜色、运动状态及背景对比度共同决定，而非单一粒径因素。因此，本方法未对粒径设定僵化标准，而是通过综合表征筛选对检测算法构成实质挑战的缺陷，实现实用性与科学性并重。实践证明，通过应用此方法制备的标准品，能够准确模拟生产线上的高风险缺陷，为灯检机性能验证提供可靠依据，助力企业强化疫苗可见异物管控，筑牢产品质量与用药安全防线。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典一部(2025版).中国医药科技出版社
- [2] 王新雨,陈曦,张佳怡等.(2025).疫苗注射剂灯检测试品的人工制备方法.中国医药工业杂志(07).
- [3] 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.
- [4] 徐晓晴,王新雨,张晓明等.(2024).关于注射剂中可见异物研究进展.中国药事(06).
- [5] 国家市场监督管理总局,国家标准化委员会. 试验筛技术要求 and 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.
- [6] 蒋井明,陈小梅,丁志慧.标准品在全自动灯检机中的应用[J].机电信息,2017(05): 11-12